

Connecting via Winsock(SP-FW) to STN (xTKYBAN62C0)

spsun telnet proxy (Version V2.1) ready:  
tn-gw-> c stnt.cas.org  
Trying 134.243.5.43 port 23...

Connected to stnt.cas.org.

Welcome to STN International! Enter x:X

LOGINID:TKYBAN62C

PASSWORD:

TERMINAL (ENTER 1, 2, 3, EUC, SJIS OR ?):2

\*\*\*\*\* Welcome to STN International \*\*\*\*\*  
Item Date Headline

NEWS	1	STN, CAS FILES Workshop Schedule in Japan
NEWS	2	Announcement to STN customers accessing via phone line - WorldCom access points -
NEWS	3 Dec 1	REGISTRY/ZREGISTRY on STN(R) enhanced with experimental spectral property data
NEWS	4 Dec 6	CASREACT(R) - Over 10 million reactions available
NEWS	5 Dec 15	2006 MeSH terms loaded in MEDLINE/LMEDLINE
NEWS	6 Dec 15	2006 MeSH terms loaded for MEDLINE file segment of TOXCENTER
NEWS	7 Dec 15	CA/CAPLUS to be enhanced with updated IPC codes
NEWS	8 Dec 22	IPC search and display fields enhanced in CA/CAPLUS with the IPC reform
NEWS	9 Dec 26	New IPC8 SEARCH, DISPLAY, and SELECT fields in USPATFULL/USPAT2
NEWS	10 Jan 17	IPC 8 searching in IFIPAT, IFIUDB, and IFICDB
NEWS	11 Jan 17	New IPC 8 SEARCH, DISPLAY, and SELECT enhancements added to INPADOC
NEWS	12 Jan 18	Pre-1988 INPI data added to MARPAT
NEWS	13 Jan 18	IPC 8 in the WPI family of databases including WPIFV
NEWS HOURS		STN operating Hours
NEWS WORLDCOM		STN High Speed Access via Worldcom
NEWS INTER		INTERNET ACCESS to STN-T(STN-Tokyo)
NEWS EXPRESS		STN Express 8.0 with Discover! (Windows) Now available!
NEWS WWW		STN Tokyo World Wide Web Site

Enter NEWS followed by the item number or name to see news on that specific topic.

All use of STN is subject to the provisions of the STN Customer agreement. Please note that this agreement limits use to scientific research. Use for software development or design or implementation of commercial gateways or other similar uses is prohibited and may result in loss of user privileges and other penalties.

FILE 'HOME' ENTERED AT 09:48:38 ON 24 JAN 2006

=> file home cost=STN

COST IN JAPANESE YEN

SINCE FILE	TOTAL
ENTRY	SESSION
27	27

FULL ESTIMATED COST

FILE 'HOME' ENTERED AT 09:48:41 ON 24 JAN 2006  
CHARGED TO COST=STN

=> set notice dis 10000

NOTICE SET TO 10000 JAPANESE YEN FOR DISPLAY COMMAND  
SET COMMAND COMPLETED

=> file wpids  
COST IN JAPANESE YEN

SINCE FILE	TOTAL
ENTRY	SESSION
27	54

FULL ESTIMATED COST

FILE 'WPIDS' ENTERED AT 09:48:58 ON 24 JAN 2006  
COPYRIGHT (C) 2006 THE THOMSON CORPORATION  
CHARGED TO COST=STN

FILE LAST UPDATED: 20 JAN 2006 <20060120/UP>  
MOST RECENT DERWENT UPDATE: 200605 <200605/DW>  
DERWENT WORLD PATENTS INDEX SUBSCRIBER FILE. COVERS 1963 TO DATE

>>> FOR A COPY OF THE DERWENT WORLD PATENTS INDEX STN USER GUIDE,  
PLEASE VISIT:  
[http://www.stn-international.de/training\\_center/patents/stn\\_guide.pdf](http://www.stn-international.de/training_center/patents/stn_guide.pdf) <<<

>>> FOR DETAILS OF THE PATENTS COVERED IN CURRENT UPDATES, SEE  
<http://scientific.thomson.com/support/patents/coverage/latestupdates/>

>>> FOR INFORMATION ON ALL DERWENT WORLD PATENTS INDEX USER  
GUIDES, PLEASE VISIT:  
<http://scientific.thomson.com/support/products/dwpi/>

>>> FAST-ALERTING ACCESS TO NEWLY-PUBLISHED PATENT  
DOCUMENTATION NOW AVAILABLE IN DERWENT WORLD PATENTS INDEX  
FIRST VIEW - FILE WPIFV.  
FOR FURTHER DETAILS:  
<http://scientific.thomson.com/support/products/dwpifv/>

>>> THE CPI AND EPI MANUAL CODES WILL BE REVISED FROM UPDATE 200601.  
PLEASE CHECK:  
<http://scientific.thomson.com/support/patents/dwpieref/reftools/classification>

>>> PLEASE BE AWARE OF THE NEW IPC REFORM IN 2006, SEE  
[http://www.stn-international.de/stndatabases/details/ipc\\_reform.html](http://www.stn-international.de/stndatabases/details/ipc_reform.html) and  
<http://scientific.thomson.com/media/scpdf/ipcrdwpi.pdf> <<<

=> s W02004048341/pn  
L1 1 W02004048341/PN  
(W02004048341/PN)

=> d l1 bib abs

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on STN  
AN 2004-460714 [43] WPIDS  
DNC C2004-171981  
TI Novel heteroaryl derivatives applicable as therapeutic agents for diabetes  
by improving inulin resistance through safely controlling blood sugar  
level while modulating PPAR (peroxisome-proliferating factor activation  
receptor).  
DC B03  
IN MARUTA, K; NAGATA, R; USHIRODA, K  
PA (SUMU) SUMITOMO PHARM CO LTD  
CYC 106  
PI WO 2004048341 A1 20040610 (200443)\* JA 126<—  
RW: AT BE BG BW CH CY CZ DE DK EA EE ES FI FR GB GH GM GR HU IE IT KE  
LS LU MC MW MZ NL OA PT RO SD SE SI SK SL SZ TR TZ UG ZM ZW  
W: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE  
DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG  
KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PG  
PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ  
VC VN YU ZA ZM ZW  
AU 2003284479 A1 20040618 (200471)  
ADT WO 2004048341 A1 WO 2003-JP15197 20031127; AU 2003284479 A1 AU 2003-284479  
20031127  
FDT AU 2003284479 A1 Based on WO 2004048341  
PRAI JP 2003-169216 20030613; JP 2002-346388 20021128  
AN 2004-460714 [43] WPIDS

AB WO2004048341 A UPAB: 20040709

NOVELTY - Heteroaryl derivatives of formula (I) or their salts are new.

DETAILED DESCRIPTION - Heteroaryl derivatives of formula (I) or their salts are new.

Z = a group of formula (III), (IV) or (V):

R2, R3 = independently N, optionally halogenated 1-10C alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl or halo; or

R2 + R3 = optionally substituted ring;

Ar1 = optionally substituted arylene or optionally substituted heteroarylene;

Ar2 = optionally substituted arylene or optionally substituted heteroaryl;

W1 = optionally substituted 1-6C alkylene, optionally substituted 2-5C alkenylene, optionally substituted 2-5C alkylene, or -Y-W2;

Y = O, S or NR;

W2 = optionally substituted 1-5C alkylene, optionally substituted 2-5C alkenylene or optionally substituted 2-5C alkynylene;

R = H, 1-4C alkyl, optionally substituted 1-4C alkyl;

X1 = single bond, O, S or -S(=O)-;

Y1 = (1) 1-5-alkylene, (2) 1-5C alkylene optionally substituted by optionally halogenated 1-4C alkyl, optionally halogenated 1-4C alkoxy, optionally substituted aryl, optionally substituted aryloxy, optionally substituted aryl 1-4C alkyloxy, formylamino, 2-6C alkanoylamino, optionally 1-4C alkyl-substituted oxycarbonyloxy, optionally 1-4C alkyl-substituted oxycarbonylamino, optionally 1-4C alkyl-substituted carbamoyloxy, alkylcarbamoyloxy, OH, 1-4C alkylcarbonyloxy, halo or cyano, (3) 2-5C alkenylene, (4) 2-5C alkenylene optionally substituted with optionally halogenated 1-4C alkyl, optionally halogenated 1-4C alkoxy, OH, 1-4C alkylcarbonyloxy, halo or cyano, (5) 2-5C alkynylene, (6) 2-5C alkynylene optionally substituted with optionally halogenated 1-4C alkyl, optionally halogenated 1-4C alkoxy, OH, 1-4C alkylcarbonyloxy, halo or cyano, or (7) 3-8C alkylene containing a ring structure optionally substituted with optionally halogenated 1-4C alkyl, optionally halogenated 1-4C alkoxy, alkoxy, or oxo;

R1 = carbonyl, optionally substituted 1-4C alkylsulfonylcarbamoyl, optionally substituted arylsulfonylcarbamoyl or tetrazolyl.

INDEPENDENT CLAIMS are also included for:

(1) prodrugs containing these compounds;

(2) drugs containing these compounds and their prodrugs;

(3) PPAR alpha agonists, PPAR gamma agonists or PPAR alpha / gamma agonist containing these compounds or their prodrugs;

(4) PPAR gamma partial agonists, antagonists or PPAR alpha / gamma activation modulators containing these compounds or their prodrugs;

(5) glycogenesis inhibitors containing these compounds or their prodrugs;

(6) remedies for diabetes containing these compounds or their prodrugs;

(7) a method for treating diabetes by using these compounds or their prodrugs; and

(8) the use of these compounds or their prodrugs for modulating diabetes.

ACTIVITY - Antidiabetic.

MECHANISM OF ACTION - PPAR modulator.

USE - The compounds are applicable as therapeutic agents for diabetes.

ADVANTAGE - Such compounds are safe, with little side-effects like those causing upper-respiratory tract infection, anemia, edema and weight increase.

Dwg. 0/0

=> d cos:log y  
COST IN JAPANESE YEN

CONNECT CHARGES  
NETWORK CHARGES  
DISPLAY CHARGES

SINCE FILE ENTRY	TOTAL SESSION
544	582
8	24
540	540

FULL ESTIMATED COST

1092 1146

IN FILE 'WPIDS' AT 09:49:38 ON 24 JAN 2006

COST IN JAPANESE YEN

SINCE FILE  
ENTRY  
1092

TOTAL  
SESSION  
1146

FULL ESTIMATED COST

STN INTERNATIONAL LOGOFF AT 09:49:39 ON 24 JAN 2006



(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 6 月 10 日 (10.06.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/048341 A1

(51) 国際特許分類: C07D 231/12,  
233/64, 235/12, 249/08, 401/06, 409/10, A61K 31/415,  
31/4155, 31/4164, 31/4178, 31/4184, 31/4196, 31/4439,  
A61P 3/10, 5/50, 43/00

[JP/JP]; 〒554-0022 大阪府 大阪市 此花区春日出中  
3 丁目 1-98 住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/015197

(74) 代理人: 五十部 穠 (ISOBE, Yutaka); 〒554-0022 大阪  
府 大阪市 此花区春日出中 3 丁目 1-98 住友製薬株  
式会社 知的財産部内 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2003 年 11 月 27 日 (27.11.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2002-346388

2002 年 11 月 28 日 (28.11.2002) JP

特願 2003-169216 2003 年 6 月 13 日 (13.06.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬  
株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府 大阪市 中央区道修  
町 2 丁目 2-8 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS,  
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特  
許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッ  
パ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 後田 貴太郎  
(USHIRODA, Kantaro) [JP/JP]; 〒554-0022 大阪府 大  
阪市 此花区春日出中 3 丁目 1-98 住友製薬株式会社内  
Osaka (JP). 丸田 克紀 (MARUTA, Katsunori) [JP/JP]; 〒  
554-0022 大阪府 大阪市 此花区春日出中 3 丁目 1-98 住  
友製薬株式会社内 Osaka (JP). 永田 龍 (NAGATA, Ryu)

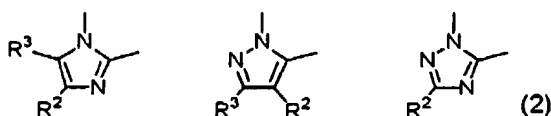
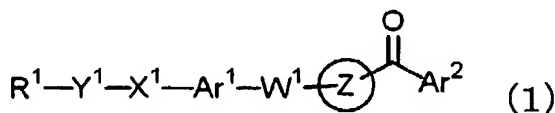
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL HETEROARYL DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規ヘテロアリアル誘導体



(57) Abstract: A novel therapeutic agent for diabetes  
which is represented by the formula (1): (1) wherein ring  
Z represents one of the formulae (2): (2) wherein Ar<sup>1</sup>  
represents optionally substituted arylene, etc.; Ar<sup>2</sup> represents  
optionally substituted aryl, etc.; W<sup>1</sup> represents optionally  
substituted C<sub>1-3</sub> alkylene, etc.; X<sup>1</sup> represents a single bond,  
oxygen, etc.; Y<sup>1</sup> represents optionally substituted C<sub>1-3</sub>  
alkylene, etc.; and R<sup>1</sup> represents carboxy, etc.

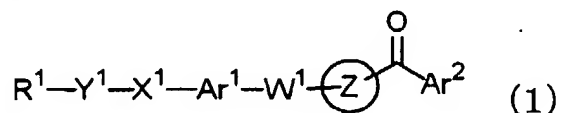
[続葉有]

WO 2004/048341 A1

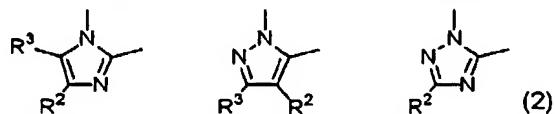


(57) 要約:

式 (1)



(式中、環 Z は式 (2) の一つを表し、



Ar<sup>1</sup>は置換されていてもよいアリーレン等を表し、Ar<sup>2</sup>は置換されていてもよいアリール等を表し、W<sup>1</sup>は置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン等を表し、X<sup>1</sup>は単結合、酸素原子等を表し、Y<sup>1</sup>は置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン等を表し、R<sup>1</sup>はカルボキシル等を表す。) で表される新規な糖尿病治療剤を提供する。

## 明細書

## 新規ヘテロアリール誘導体

## 技術分野

本発明は、抗糖尿病作用を有する新規なヘテロアリール誘導体またはその塩に関する。  
5 する。

詳しくはインスリン抵抗性を改善し、より安全に血糖値をコントロールする抗糖尿病作用を有する新規なヘテロアリール誘導体に関する。さらに詳しくは、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR） $\alpha$ 活性化作用、PPAR $\gamma$ 活性化作用、PPAR $\alpha/\gamma$ 活性化作用、またはPPAR $\alpha/\gamma$ 活性化調節作用を有する新規  
10 なヘテロアリール誘導体に関する。

## 背景技術

近年の生活習慣の変化に伴い、糖尿病患者数は増加の一途を辿っており、1997年に我が国で行われた調査では、糖尿病が強く疑われる人が690万人、糖尿病  
15 の可能性を否定できない人が680万人いると推定されている。我が国の糖尿病患者の大半は、インスリン分泌能の低下とインスリン抵抗性を基本的病態とする2型糖尿病に分類され、それぞれの病態に対する薬剤が開発されてきた。

インスリン分泌能の低下に対しては、古くから知られているスルホニルウレア（SU）剤が広く使用されているが、重篤な副作用として低血糖の危険性があるほか  
20 、肥満が生じやすいことが知られている。

一方、インスリン抵抗性改善剤としては、チアゾリジンジオン系薬剤がある。チアゾリジンジオン系薬剤として最初に発売されたのはトログリタゾンであるが、重篤な肝障害を生じ、発売中止となった。我が国では、現在、ピオグリタゾンが臨床  
25 の場で使用されているが、重篤な副作用として、循環血漿量の増加による心不全が報告されたため、平成12年10月に緊急安全性情報が出され、心不全、浮腫に対する注意が必要であることが示されている（日本臨床、Vol.59、2228、2

001)。欧米で用いられているロシグリタゾンについても、上気道感染、貧血、浮腫、体重増加などの副作用があるとされており、肝障害、循環器系の副作用などに対する懸念のないチアゾリジンジオン系薬剤は未だ発売されていない。

チアゾリジンジオン系薬剤はPPAR $\gamma$ を活性化することにより、抗糖尿病作用を發揮すると考えられている。PPARには $\alpha$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  ( $\beta$ )などのサブタイプがあることが知られているが、高脂血症治療薬として用いられているフィブレート系薬剤（クロフィブレート、フェノフィブレートなど）は、PPAR $\alpha$ を活性化することにより、薬理作用を発現すると考えられている。動物モデルにPPAR $\alpha$ 活性化剤を投与することにより、インスリン抵抗性が改善されることが近年報告されており（Jornal of Biological Chemistry, Vol. 275, 16638, 2000）、PPAR $\alpha$ 活性化剤が、高脂血症のみならず糖尿病に対しても良好な作用を示す可能性が示されつつある。

PPAR $\gamma$ あるいは $\alpha$ と $\gamma$ 両者を活性化する化合物は、チアゾリジンジオン系薬剤以外にもイソオキサゾリジンジオンなど多数報告されている（Jornal of Medicinal Chemistry, Vol. 43, 527, 2000）が、臨床の場での有効性、安全性については、未だ不明である。従って、良好な抗糖尿病作用を示し安全性の高いPPAR $\alpha$ アゴニスト、PPAR $\gamma$ アゴニスト、PPAR $\alpha/\gamma$ アゴニストまたはPPAR $\alpha/\gamma$ 活性化調節剤が切望されている。

また、本願とはヘテロ環の種類が異なるピロール基を有する糖尿病治療剤が知られている（例えば、特開2002-121186、WO 02/085851 参照）が、臨床の場での有効性、安全性についての報告はない。

#### 発明の開示

本発明が解決しようとする課題は、PPAR $\alpha$ 活性化作用、PPAR $\gamma$ 活性化作用、PPAR $\alpha/\gamma$ 活性化作用またはPPAR $\alpha/\gamma$ 活性化調節作用を有し、インスリン抵抗性を改善し、安全性にも優れた、糖尿病予防または治療剤を供給すること

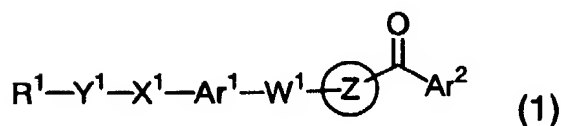
にある。

本発明者らは、鋭意研究した結果、新規ヘテロアリアル誘導体がPPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 、またはPPAR $\alpha/\gamma$ を活性化、あるいはPPAR $\alpha/\gamma$ 活性化を調節し、インスリン抵抗性を改善することにより、高血糖状態を改善するとともに、安全性にも優れ、糖尿病の予防・治療に対して有用であることを見出し、本発明を完成した。

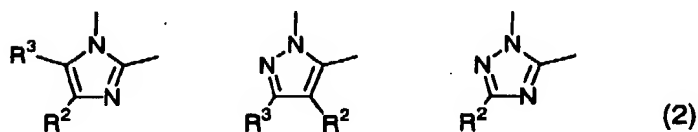
本発明は、以下の新規なヘテロアリアル誘導体およびその塩等に関する。

すなわち、本発明は、

(1) 式(1)



(式中、環Zは式(2)：



(R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリアル、もしくはハロゲン原子を表すか、または、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は互いに結合して、置換されていてもよい環を形成してもよい) の一つを表し、

Ar<sup>1</sup>は、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレンを表し、

Ar<sup>2</sup>は、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリアルを表し、

$W^1$ は、置換されていてもよい $C_1-C_5$ アルキレン、置換されていてもよい $C_2-C_5$ アルケニレン、置換されていてもよい $C_2-C_5$ アルキニレン、または $-Y-W^2-$ （式中、 $Y$ は、酸素原子、硫黄原子、もしくは $NR$ を表し、 $W^2$ は、置換されていてもよい $C_1-C_5$ アルキレン、置換されていてもよい $C_2-C_5$ アルケニレン、もしくは置換されていてもよい $C_2-C_5$ アルキニレンを表し、 $R$ は、水素原子、 $C_1-C_4$ アルキル、または置換されていてもよいアリール $C_1-C_4$ アルキルを表す。）を表し、

$X^1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、または



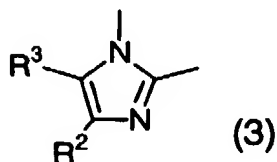
を表し、

$Y^1$ は① $C_1-C_5$ アルキレン、②ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_4$ アルキル、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_4$ アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリール $C_1-C_4$ アルキルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_2-C_6$ アルカノイルアミノ、 $C_1-C_4$ アルキルで置換されていてもよいオキシカルボニルオキシ、 $C_1-C_4$ アルキルで置換されていてもよいオキシカルボニルアミノ、 $C_1-C_4$ アルキルで置換されていてもよいカルバモイルオキシ、水酸基、 $C_1-C_4$ アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン原子もしくはシアノから選ばれるいずれかの基で置換された $C_1-C_5$ アルキレン、③ $C_2-C_5$ アルケニレン、④ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_4$ アルキル、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_4$ アルコキシ、水酸基、 $C_1-C_4$ アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン原子もしくはシアノから選ばれるいずれかの基で置換された $C_2-C_5$ アルケニレン、⑤ $C_2-C_5$ アルキニレン、⑥ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_4$ アルキル、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_4$ アルコキシ、水酸基、 $C_1-C_4$ アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン原子もしくはシアノから選ばれるいずれかの基で置換された $C_2-C_5$ アルキニレ

ン、または⑦ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_4$ アルキル、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_4$ アルコキシ、もしくはオキソから選ばれるいずれかの基で置換されていてもよい、環状構造を含有する $C_3-C_8$ アルキレンを表し；

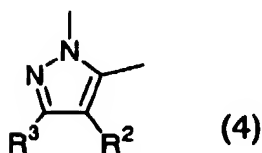
- 5  $R^1$ は、カルボキシル、置換されていてもよい $C_1-C_4$ アルキルスルホニルカルバモイル、置換されていてもよいアリールスルホニルカルバモイル、またはテトラゾリルより選択される置換基を表す。)で表される化合物またはその塩。

(2) 環Zが式(3)である



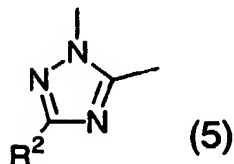
- 10 上記(1)で表される化合物またはその塩。

(3) 環Zが式(4)である



上記(1)で表される化合物またはその塩。

(4) 環Zが式(5)である



- 15 上記(1)で表される化合物またはその塩。

(5) 環Zがフェニルイミダゾール、またはベンズイミダゾールである上記式(1)で表される化合物またはその塩。

(6)  $X^1$ が酸素原子である上記(1)～(5)で表される化合物またはその塩。

- 20 (7)  $R^1$ がカルボキシルである上記(1)～(6)で表される化合物またはその塩

。

(8)  $Y^1$ が① $C_1-C_5$ アルキレンまたは、②ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_4$ アルキル、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_4$ アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリール $C_1-C_4$ アルキルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_2-C_6$ アルカノイルアミノ、 $C_1-C_4$ アルキルで置換されていてもよいオキシカルボニルオキシ、 $C_1-C_4$ アルキルで置換されていてもよいオキシカルボニルアミノ、 $C_1-C_4$ アルキルで置換されていてもよいカルバモイルオキシ、水酸基、 $C_1-C_4$ アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン原子またはシアノから選ばれるいずれかの基で置換された $C_1-C_5$ アルキレンである上記(1)～(7)で表される化合物またはその塩。

(9)  $Y^1$ が $C_1-C_5$ アルキレン、または $C_1-C_4$ アルキルで置換された $C_1-C_5$ アルキレンである上記(1)～(7)で表される化合物またはその塩。

(10)  $W^1$ が置換されていてもよい $C_1-C_5$ アルキレンである上記(1)～(9)で表される化合物またはその塩。

(11)  $W^1$ が置換されていてもよい $C_2-C_5$ アルケニレンである上記(1)～(9)で表される化合物またはその塩。

(12)  $Ar^1$ が置換されていてもよいフェニレンであり、 $X^1$ の $Ar^1$ の結合位置が、 $W^1$ の結合位置に対しメタ位またはパラ位である上記(1)～(11)のいずれか記載の化合物またはその塩。

(13)  $Ar^1$ が置換されていてもよいフェニレンであり、 $X^1$ の $Ar^1$ の結合位置が、 $W^1$ の結合位置に対しメタ位である上記(1)～(11)のいずれか記載の化合物またはその塩。

(14)  $Ar^1$ が置換されていてもよいフェニレンであり、 $X^1$ の $Ar^1$ の結合位置が、 $W^1$ の結合位置に対しパラ位である上記(1)～(11)のいずれか記載の化合物またはその塩。

(15)  $W^1$ が、トランス $C_3-C_4$ アルケニレンであり、 $X^1$ の $Ar^1$ の結合位置が



、 $W^1$ の結合位置に対しメタ位である上記(1) - (9)、(11)、(13)のいずれか記載の化合物またはその塩。

(16)  $W^1$ が、トランス $C_3-C_4$ アルケニレンであり、 $X^1$ の $Ar^1$ の結合位置が、 $W^1$ の結合位置に対しパラ位である上記(1) - (9)、(11)、(14)のいずれか記載の化合物またはその塩。

(17)  $W^1$ が、置換されていてもよい $C_1-C_5$ アルキレンであり、 $X^1$ の $Ar^1$ の結合位置が、 $W^1$ の結合位置に対しメタ位である上記(1) - (10)、(13)のいずれか記載の化合物またはその塩。

(18)  $W^1$ が、置換されていてもよい $C_1-C_5$ アルキレンであり、 $X^1$ の $Ar^1$ の結合位置が、 $W^1$ の結合位置に対しパラ位である上記(1) - (10)、(14)のいずれか記載の化合物またはその塩。

(19) 2-メチル-2-[4-(3-{2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}プロピル)フェノキシ]プロパン酸、(2S)-2-[3-(3-{4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダゾール-1-イル}プロピル)フェノキシ]プロパン酸、2-メチル-2-[3-(4-{4-フェニル-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダゾール-1-イル}ブチル)フェノキシ]プロパン酸、2-(3-{4-[2-(3-メトキシベンゾイル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル}フェノキシ)-2-メチルプロパン酸、2-メチル-2-(3-{(1E)-4-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]ブト-1-エン-1-イル}フェノキシ)プロパン酸、または2-メチル-2-(3-{3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]プロピル}フェノキシ)プロパン酸である上記(1)記載の化合物またはその塩。

(20) 上記(1) ~ (19)記載の化合物のプロドラッグ。

(21) 上記(1) ~ (19)記載の化合物およびそのプロドラッグを含有してなる医薬。

(22) 上記(1) ~ (19)記載の化合物およびそのプロドラッグを有効成分とするPPAR $\alpha$ アゴニスト、PPAR $\gamma$ アゴニストまたはPPAR $\alpha/\gamma$ アゴニスト

。(23) 上記(1)～(19)記載の化合物およびそのプロドラッグを有効成分とするPPAR $\gamma$ パーシャルアゴニスト、アンタゴニストまたはPPAR $\alpha/\gamma$ 活性化調節剤(モジュレーター)。

- 5 (24) 上記(1)～(19)記載の化合物およびそのプロドラッグを有効成分とする肝糖新生阻害剤。

(25) 上記(1)～(19)記載の化合物およびそのプロドラッグを有効成分とする糖尿病治療剤。

- 10 (26) 上記(1)～(19)記載の化合物およびそのプロドラッグを有効成分とする糖尿病を治療する方法。

(27) 上記(1)～(19)記載の化合物およびそのプロドラッグを有効成分とする糖尿病治療剤を調整するための使用。

本発明に係る式(1)で表されるヘテロアリール誘導体の、該式中の定義につき、以下に具体的に説明する。

- 15 Y<sup>1</sup>、Rにおける「C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル」、または「ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル」の「C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキルが挙げられ、具体的には、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル等が挙げられ、より好ましくは、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピルが挙げられる。

- 20 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>における「C<sub>1</sub>–C<sub>10</sub>アルキル」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>–C<sub>10</sub>アルキルが挙げられ、具体的には、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、t-ブチル、1-ペンチル、2-ヘキシル、1-ヘプチル、1-オクチル、1-ノニル、1-デシル等が挙げられ、より好ましくは、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、t-  
25 -ブチル、1-ペンチルが挙げられる。さらに好ましくは、メチル、エチルが挙げられる。

「置換されていてもよい $C_1-C_4$ アルキルスルホニルカルバモイル」の「 $C_1-C_4$ アルキル」としては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_1-C_4$ アルキルが挙げられ、具体的には、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル等が挙げられ、より好ましくは、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル  
5 が挙げられる。

「アリール $C_1-C_4$ アルキル」、または「アリール $C_1-C_4$ アルキルオキシ」の「 $C_1-C_4$ アルキル」としては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_1-C_4$ アルキルが挙げられ、具体的には、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル等が挙げられ、より好ましくは、メチル、エチルが挙げられる。

10  $Y^1$ における「 $C_1-C_4$ アルコキシ」としては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_1-C_4$ アルコキシが挙げられ、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられ、より好ましくは、メトキシ、エトキシが挙げられる。

$R^1$ 、 $Ar^2$ 、 $Y^1$ 、 $R$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ における「置換されていてもよいアリール」、  
「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいアリール $C_1-C_4$ アルキルオキシ」、  
15 「置換されていてもよいアリールスルホニルカルバモイル」、または「置換されていてもよいアリール $C_1-C_4$ アルキル」の「アリール」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられ、好ましくはフェニルが挙げられる。

$Ar^2$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ における「ヘテロアリール」としては、例えば、窒素原子、酸素  
20 原子、硫黄原子からなる群から任意に選ばれる1から3個のヘテロ原子を含む単環性または二環性のヘテロアリールが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール等の単環性5員環ヘテロアリール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン等の単環性6員環ヘテロアリール、インドール、  
25 イソインドール、インドリジン、インダゾール、プリン、4-H-キノリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリ

ン、ベンズチアゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンズイミダゾール等の二環性ヘテロアリール等が挙げられ、より好ましくは、ピリジン、チオフエン、インドール、ベンズチアゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエンが挙げられる。

- 5      $Ar^1$ における「アリーレン」としては、例えば $C_6-C_{10}$ アリーレンが挙げられ、具体的には1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン、ナフタレン-1, 3-ジイル、ナフタレン-1, 4-ジイル等が挙げられる。好ましくは1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレンが挙げられる。

- 10      $Ar^1$ における「ヘテロアリーレン」としては、例えば、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群から任意に選ばれる1から3個のヘテロ原子を含む単環性または二環性のヘテロアリーレンが挙げられる。具体的には、チオフエン-ジイル、フラン-ジイル、ピロール-ジイル等の単環性5員環ヘテロアリーレン、ピリジン-ジイル、ピリミジン-ジイル、ピラジン-ジイル、ピリダジン-ジイル、トリアジン-ジイル等の単環性6員環ヘテロアリーレン、インドール-ジイル、イソインドール-ジイル、インドリジン-ジイル、インダゾール-ジイル、プリン-ジイル、4-H-キノリジン-ジイル、キノリン-ジイル、イソキノリン-ジイル、フタラジン-ジイル、ナフチリジン-ジイル、キノキサリン-ジイル、キナゾリン-ジイル、ベンズチアゾール-ジイル、ベンズオキサゾール-ジイル、ベンゾフラン-ジイル、ベンゾチオフエン-ジイル等の二環性ヘテロアリール等が挙げられ、より好ましくは、チオフエン-ジイル、ピリジン-ジイル、ピリミジン-ジイルが挙げられる。

- 25      $W^1$ 、 $W^2$ における「 $C_1-C_5$ アルキレン」としては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_1-C_5$ アルキレンが挙げられ、具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、プロパン-1, 2-ジイル、ブタン-1, 3-ジイル等が挙げられ、より好ましくは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンが挙げられる。

Y<sup>1</sup>における「C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキレン」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキレンが挙げられ、具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、プロパン-1, 2-ジイル、ブタン-1, 3-ジイル等が挙げられ、より好ましくは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンが挙げられ、さらに好ましくは、メチレンが挙げられる。

W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、Y<sup>1</sup>における「C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>アルケニレン」としては、直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>アルケニレンが挙げられ、具体的にはシスまたはトランス-ビニレン、シスまたはトランス-1-プロペニレン、シスまたはトランス-2-プロペニレン、シスまたはトランス-1-ブテニレン、シスまたはトランス-2-ブテニレン、シスまたはトランス-3-ブテニレン、シスまたはトランス-3-メチル-2-プロペニレン、シスまたはトランス-2-メチル-2-プロペニレン、シスまたはトランス-1-メチル-2-プロペニレン等が挙げられ、より好ましくは、トランス-1-プロペニレン、トランス-1-ブテニレンが挙げられる。

W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、Y<sup>1</sup>における「C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>アルキニレン」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>アルキニレンが挙げられ、具体的にはエチニレン、1-プロピニレン、3-メチル-1-プロピニレン、2-プロピニレン等が挙げられ、より好ましくは、1-プロピニレンが挙げられる。

Y<sup>1</sup>における「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノが挙げられ、より好ましくは、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ、ペンタノイルアミノが挙げられる。

「R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は互いに結合して、置換されていてもよい環」における「環」としては、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、フェニル、ピリジル、ナフチル等が挙げられるが、好ましくはフェニル、ピリジル、シクロヘキシルが挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

Y<sup>1</sup>における「ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル」の「ハロゲン原子で置換されたC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル」、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>における「ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>–C<sub>10</sub>アルキル」の「ハロゲン原子で置換されたC<sub>1</sub>–C<sub>10</sub>アルキル」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子で置換された直鎖または分枝鎖のアルキルが挙げられ、具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル等が挙げられ、より好ましくはトリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルが挙げられる。

Y<sup>1</sup>における「ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルコキシ」の「ハロゲン原子で置換されたC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルコキシ」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子で置換された直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルコキシが挙げられ、具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ等が挙げられ、より好ましくはトリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシが挙げられる。

Y<sup>1</sup>における「アリールC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキルオキシ」としては、例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシ、2-フェニルプロポキシ、3-フェニルプロポキシ、4-フェニルブトキシ、1-ナフチルメトキシ、2-ナフチルメトキシが挙げられる。

Y<sup>1</sup>における「C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキルで置換されていてもよいオキシカルボニルオキシ」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルコキシカルボニルオキシが挙げられ、具体的には、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、1-プロポキシカルボニルオキシ、2-プロポキシカルボニルオキシ、1-ブトキシカルボニルオキシ、2-ブトキシカルボニルオキシ等が挙げられ、より好ましくは、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、1-プロポキシカルボニルオキシが挙げられる。

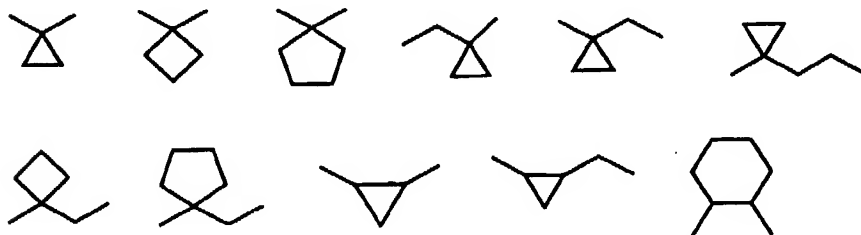
Y<sup>1</sup>における「C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキルで置換されていてもよいオキシカルボニルアミノ」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキルオキシカルボニルアミノが挙げられ、具体的には、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ

、1-プロポキシカルボニルアミノ、2-プロポキシカルボニルアミノ、1-ブトキシカルボニルアミノ、2-ブトキシカルボニルアミノ等が挙げられ、より好ましくは、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、1-プロポキシカルボニルアミノが挙げられる。

- 5      $Y^1$ における「 $C_1-C_4$ アルキルで置換されていてもよいカルバモイルオキシ」としては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_1-C_4$ アルキルカルバモイルオキシが挙げられ、具体的には、メチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ、1-プロピルカルバモイルオキシ、2-プロピルカルバモイルオキシ、1-ブチルカルバモイルオキシ、2-ブチルカルバモイルオキシ等が挙げられ、より好ましくは、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、1-プロピルカルバモイルオキシが挙げられる。
- 10

- $Y^1$ における「 $C_1-C_4$ アルキルカルボニルオキシ」としては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_1-C_4$ アルキルカルボニルオキシが挙げられ、具体的には、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、1-プロピルカルボニルオキシ、2-プロピルカルボニルオキシ、1-ブチルカルボニルオキシ、2-ブチルカルボニルオキシ等が挙げられ、より好ましくは、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、1-プロピルカルボニルオキシが挙げられる。
- 15

- $Y^1$ における「環状構造を含有する $C_3-C_8$ アルキレン」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチル基を有する、例えば以下に示すものが挙げられる。
- 20



R<sup>1</sup>における「C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキルスルホニルカルバモイル」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキルが挙げられ、具体的には、メチルスルホニルカルバモイル、エチルスルホニルカルバモイル、1–プロピルスルホニルカルバモイル、  
5、2–プロピルスルホニルカルバモイル、1–ブチルスルホニルカルバモイル、2–ブチルスルホニルカルバモイル等が挙げられ、より好ましくは、メチルスルホニルカルバモイル、エチルスルホニルカルバモイル、1–プロピルスルホニルカルバモイル、2–プロピルスルホニルカルバモイルが挙げられる。

R<sup>1</sup>における「アリールスルホニルカルバモイル」としては、例えばフェニルスルホニルカルバモイル、1–ナフチルスルホニルカルバモイル、2–ナフチルスルホニルカルバモイル等が挙げられ、好ましくはフェニルスルホニルカルバモイルが挙げられる。

Rにおける「アリールC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル」としては、例えばベンジル、フェネチル、2–フェニルプロピル、3–フェニルプロピル、4–フェニルブチル、1–ナフチルメチル、2–ナフチルメチル等が挙げられ、好ましくはベンジル、フェネチルが挙げられる。

「Y<sup>1</sup>における置換されていてもよいアリールオキシ」、「Y<sup>1</sup>における置換されていてもよいアリールC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキルオキシ」、「R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は互いに結合して、置換されていてもよい環」、「Ar<sup>2</sup>、Y<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>における置換されていてもよいアリール」、「Ar<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>における置換されていてもよいヘテロアリール」、「Ar<sup>1</sup>における置換されていてもよいアリーレン」、「Ar<sup>1</sup>における置換されていてもよいヘテロアリーレン」、「R<sup>1</sup>における置換されていてもよいアリールスルホニルカルバモイル」、「R<sup>1</sup>における置換されていてもよいC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキルスルホニルカルバモイル」、「Rにおける置換されていてもよいアリールC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル」、「W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>における置換されていてもよいC<sub>1</sub>–C<sub>5</sub>アルキレン」、「W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>における置換されていてもよいC<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>アルケニレン」、「W



1、W<sup>2</sup>における置換されていてもよいC<sub>2</sub>–C<sub>5</sub>アルキニレン」の「置換基」としては、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ホルミルオキシ、アルカノイルオキシ、シアノ、ホルミル、アルカノイル、  
5 置換されていてもよいアルコキシ、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アルキル置換されていてもよいアミノ、環状アミノ、アルコシアルキル置換されていてもよいアミノ、アルキル置換されていてもよいカルバモイル、環状アミノカルボニル、アルキル置換されていてもよいスルファモイル基、環状アミノスルフォニル基、アルキルスルフォニル基、アリールスルフォニル基、アルキルスルフォニル  
10 オキシ、アルキルチオ基等が挙げられ、より好ましくは、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、環状アミノ、アルコシアルキル置換されていてもよいアミノが挙げられる。さらに好ましくは、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルキル、環状アミノが挙げられる。置換基の数としては、1つあるいは複数あってもよい。好ましくは1から2である。置換基が複数個である場合、同一または異なってもよい。

前記「置換基」のハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、より好ましくはフッ素、塩素が挙げられる。

前記「置換基」の置換されていてもよいアルキルとしては、置換されてもよい直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキルが挙げられ、具体的には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、2–プロピル、2–メチル–1–プロピル、2–ブチル、  
20 t–ブチル、3–メチル–2–ブチル、2–メチル–2–ブチル、ヘキシル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、1–メトキシ–2–エチル、モルホリノメチル等が挙げられ、より好ましくは、メチル、エチル、1–プロピル、2–プロピル、  
25 2–メチル–1–プロピル、1–ペンチル、トリフルオロメチルが挙げられる。

前記「置換基」の置換されていてもよいアルケニルとしては、例えば直鎖または分枝鎖の  $C_2-C_6$  アルケニルが挙げられ、具体的にはビニル、2-プロペニル、1-プロペニル、2-ブテニル、1-ブテニル、2-メチル-1-プロペニルが挙げられ、より好ましくは、2-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-1-プロペニルが挙げられる。

前記「置換基」の置換されていてもよいアリールとしては、例えばフェニル、p-クロロフェニル、m-クロロフェニル、o-クロロフェニル、p-フルオロフェニル、m-フルオロフェニル、o-フルオロフェニル、p-メトキシフェニル、m-メトキシフェニル、o-メトキシフェニル、p-メチルフェニル、m-メチルフェニル、o-メチルフェニル、p-トリフルオロメチルフェニル、m-トリフルオロメチルフェニル、o-トリフルオロメチルフェニルが挙げられ、より好ましくはフェニル、p-クロロフェニル、p-メトキシフェニル、p-メチルフェニル、p-トリフルオロメチルフェニルが挙げられる。

前記「置換基」の置換されていてもよいヘテロアリールとしては、例えば、置換基を有していてもよい、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群から任意に選ばれる1から3個のヘテロ原子を含む単環性または二環性のヘテロアリールが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、プリン、4-H-キノリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、ベンズチアゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン等の無置換ヘテロアリール、または2-メチルチオフェン、2-クロロフラン、2-メチルピロール、4-メチルイミダゾール、2-クロロピリジン、2-クロロインドール、3-ブロモキノリン、等の置換ヘテロアリールが挙げられ、より好ましくは、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、インドール、ベンズチアゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾフラ

ン、ベンゾチオフエンが挙げられる。

前記「置換基」のアルカノイルオキシとしては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_2-C_6$ アルカノイルオキシが挙げられ、より好ましくは、アセチルオキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、イソブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシが挙げられる。

前記「置換基」のアルカノイルとしては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_2-C_6$ アルカノイルが挙げられ、より好ましくは、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、イソブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルが挙げられる。

前記「置換基」の置換されていてもよいアルコキシとしては、例えば置換されてもよい直鎖または分枝鎖の $C_1-C_6$ アルコキシが挙げられ、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、2-メチル-プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘキシルメトキシ、1-メトキシ-2-エトキシ、1-モルホリノ-2-エトキシ、1-チオモルホリノ-2-エトキシ、1-ピペリジノ-2-エトキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられ、より好ましくは、メトキシ、エトキシ、2-プロポキシ、シクロペンチルオキシ、1-モルホリノ-2-エトキシ、トリフルオロメトキシが挙げられる。また、隣接してアルキル、アルコキシがある場合は、隣接基と置換基を有する環を形成しても良く、具体的には、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、2-メチル-メチレンジオキシ、2-メチル-エチレンジオキシ、1-オキシ-2-エチレン、1-オキシ-2-プロピレン等が挙げられ、より好ましくは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシが挙げられる。

前記「置換基」のアルコキシカルボニルとしては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル基が挙げられ、より好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニル、2-メチル-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

前記「置換基」のアルキル置換されていてもよいアミノとしては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_1-C_6$ アルキルアミノもしくは直鎖または分枝鎖の $C_2-C_{12}$ ジアルキルアミノが挙げられる。直鎖または分枝鎖の $C_1-C_6$ アルキルアミノとしては、好ましくはメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、2-プロピルアミノ、  
5、ブチルアミノが挙げられる。直鎖または分枝鎖の $C_2-C_{12}$ ジアルキルアミノとしては、例えば、同一または異なるアルキルで置換されたアミノが挙げられ、より好ましくは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノ、メチルプロピルアミノ、ブチルメチルアミノ、エチルブチルアミノ、ジシクロヘキシルアミノが挙げられる。

10 前記「置換基」の環状アミノとしては、例えば、環構成原子として酸素原子、硫黄原子、または窒素原子を含んでいてもよい5～7員環状のアミノが挙げられ、この環状アミノはさらにアルキル、水酸基等で置換されていてもよい。具体的にはピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、4-ヒドロキシピペリジノ等が挙げられ、より好ましくは、モルホ  
15 リノ、4-ヒドロキシピペリジノが挙げられる。

前記「置換基」のアルコキシアルキル置換されていてもよいアミノとしては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_2-C_8$ アルコキシアルキル置換されていてもよいアミノが挙げられ、具体的には2-メトキシエチルアミノ、2-エトキシエチルアミノ、2-プロポキシエチルアミノ、2-イソプロポキシエチルアミノ、2-ブトキシエ  
20 チルアミノ、2-シクロヘキシルオキシエチルアミノ、2-メトキシ-2-メチルエチルアミノ、2-メトキシ-1-メチルエチルアミノ等が挙げられ、より好ましくは、2-メトキシエチルアミノ、2-プロポキシエチルアミノ、2-イソプロポキシエチルアミノが挙げられる。

前記「置換基」のアルキル置換されていてもよいカルバモイルとしては、例えば  
25 直鎖または分枝鎖の $C_2-C_6$ アルキルアミノカルボニルもしくは直鎖または分枝鎖の $C_3-C_{12}$ ジアルキルアミノカルボニルが挙げられる。直鎖または分枝鎖の $C_2-$

C<sub>6</sub>アルキルアミノカルボニルとしては、より好ましくは、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、2-プロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニルが挙げられる。直鎖または分枝鎖のC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>ジアルキルアミノカルボニルとしては、例えば、同一または異なるアルキルで置換されたカルバモイルが挙げられ、より好ましくは、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル、ジイソプロピルアミノカルボニル、ジブチルアミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、メチルプロピルアミノカルボニル、ブチルメチルアミノカルボニル、エチルブチルアミノカルボニル、ジシクロヘキシルアミノカルボニルが挙げられる。

- 10 前記「置換基」の環状アミノカルボニル基としては、例えば、環構成原子として酸素原子、硫黄原子、または窒素原子を含んでいてもよい5～7員環状のアミノカルボニルが挙げられ、この環状アミノカルボニルはさらにアルキル、水酸基等で置換されていてもよい。具体的にはピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジニルカルボニル、4-メチルピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、4-ヒドロキシピペリジノカルボニル等が挙げられ、より好ましくは、モルホリノカルボニル、4-ヒドロキシピペリジノカルボニルが挙げられる。

- 前記「置換基」のアルキル置換されていてもよいスルファモイル基としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノスルフォニルもしくは直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>ジアルキルアミノスルフォニルが挙げられる。より好ましくは、メチルアミノスルフォニル、エチルアミノスルフォニル、プロピルアミノスルフォニル、2-プロピルアミノスルフォニル、ブチルアミノスルフォニルが挙げられる。直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>ジアルキルアミノスルフォニルとしては、例えば、同一または異なるアルキルで置換されたスルファモイルが挙げられ、より好ましくは、ジメチルアミノスルフォニル、ジエチルアミノスルフォニル、ジプロピルアミノスルフォニル、ジイソプロピルアミノスルフォニル、ジブチルアミノスルフォニル

ル、エチルメチルアミノスルフォニル、メチルプロピルアミノスルフォニル、ブチルメチルアミノスルフォニル、エチルブチルアミノスルフォニル、ジシクロヘキシルアミノスルフォニルが挙げられる。

前記「置換基」の環状アミノスルフォニル基としては、例えば、環構成原子として酸素原子、硫黄原子、または窒素原子を含んでもよい5～7員環状のアミノスルフォニルが挙げられ、この環状アミノスルフォニルはさらにアルキル、水酸基等で置換されていてもよい。具体的にはピロリジノスルフォニル、ピペリジノスルフォニル、ピペラジニルスルフォニル、4-メチルピペラジニルスルフォニル、モルホリノスルフォニル、チオモルホリノスルフォニル、4-ヒドロキシピペリジノスルフォニル等が挙げられる。より好ましくは、モルホリノスルフォニル、4-ヒドロキシピペリジノスルフォニルが挙げられる。

前記「置換基」のアルキルスルフォニル基としては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_1-C_6$ アルキルスルフォニル基が挙げられ、具体的には、メチルスルフォニル、エチルスルフォニル、1-プロピルスルフォニル、2-プロピルスルフォニル、1-ブチルスルフォニル、2-ブチルスルフォニル等が挙げられ、より好ましくは、メチルスルフォニル、2-プロピルスルフォニルが挙げられる。

前記「置換基」のアリールスルフォニル基としては、例えばベンゼンスルフォニル、p-トルエンスルフォニル、p-クロロベンゼンスルフォニル、p-フルオロベンゼンスルフォニル、p-メトキシベンゼンスルフォニル、p-トリフルオロメチルベンゼンスルフォニル、m-クロロベンゼンスルフォニル、o-クロロベンゼンスルフォニル等が挙げられ、より好ましくは、ベンゼンスルフォニル、p-クロロベンゼンスルフォニル、p-メトキシベンゼンスルフォニル、p-トリフルオロメチルベンゼンスルフォニルが挙げられる。

前記「置換基」のアルキルスルフォニルオキシとしては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_1-C_6$ アルキルスルフォニルオキシが挙げられ、具体的には、メチルスルフォニルオキシ、エチルスルフォニルオキシ、1-プロピルスルフォニルオキシ、2-

ープロピルスルフォニルオキシ、1-ブチルスルフォニルオキシ、2-ブチルスルフォニルオキシ等が挙げられ、より好ましくは、メチルスルフォニルオキシ、2-プロピルスルフォニルオキシが挙げられる。

前記「置換基」のアルキルチオ基としては、例えば直鎖または分枝鎖の $C_1-C_6$ 。

5 アルキルチオ基が挙げられ、具体的には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、2-プロピルチオ、2-メチル-1-プロピルチオ、2-ブチルチオ、*t*-ブチルチオ、3-メチル-2-ブチルチオ、2-メチル-2-ブチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられ、より好ましくは、メチルチオ、エチルチオ、2-プロピルチオが挙げられる。

10 薬学上許容される塩としては、本発明のヘテロアリアル誘導体が酸性基を有する場合は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、亜鉛塩等の無機金属塩、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、アミノ酸等有機塩基塩等が挙げられる。本発明のヘテロアリアル誘導体が塩基性基を有する

15 場合は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の無機酸塩、および酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

20 本発明には、式(1)のヘテロアリアル誘導体のプロドラッグも含まれる。また、本発明には、式(1)のヘテロアリアル誘導体もしくはプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の水和物、エタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。

プロドラッグとしては、生体内で化学的または生化学的に加水分解されて本発明

25 の化合物を再生するものを言う。例えば、本発明ヘテロアリアル誘導体がカルボキシルを有する場合には、そのカルボキシルが適当なエステルに変換された化合物が

挙げられる。このエステル具体例としては、メチルエステル、エチルエステル、  
1-プロピルエステル、2-プロピルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、  
アセチルオキシメチルエステル、シクロヘキシルアセチルオキシメチルエステル、  
1-メチルシクロヘキシルカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニル  
5 オキシ-1-エチルエステル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エチ  
ルエステル等が挙げられる。

本発明のヘテロアリアル誘導体は、例えば以下に詳述する製造法(1)もしくは  
これらに準ずる方法によって製造することができる。

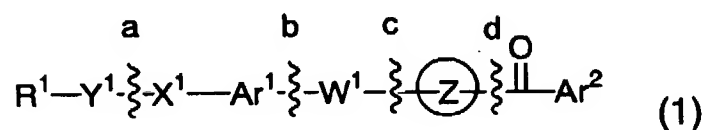
なお、原料化合物として用いられる化合物は、それぞれ塩として用いてもよい。  
10 このような塩としては、薬学上許容されるような塩が挙げられる。

本発明のヘテロアリアル誘導体のヘテロアリアル部分は、自体公知の方法、例え  
ばThe Chemistry of Heterocyclic Compou  
nds (例えば、ピラゾール誘導体: vol. 22; イミダゾール誘導体: vo  
l. 6 part 1; トリアゾール誘導体: vol. 6 part 1; インダ  
15 ゾール誘導体: vol. 22; ベンゾイミダゾール誘導体: vol. 40 pa  
rt 1, part 2等が挙げられる)、Methoden der Organi  
schen Chemie (Houben-Weyl) (例えば、ピラゾール誘導  
体: Hetarene III, TEIL 2, E8b, p399-710; イミダ  
ゾール誘導体: Hetarene III, TEIL 3, E8c, p1-215;  
20 トリアゾール誘導体: Hetarene II, TEIL 2, E7b, p286-  
686; インダゾール誘導体: Hetarene III, TEIL 2, E8b,  
p764-856; ベンゾイミダゾール誘導体: Hetarene III, TEI  
L 3, E8c, p216-391等が挙げられる)、Comprehensiv  
e Heterocyclic Chemistry (例えば、ピラゾール誘導体  
25 、インダゾール誘導体: vol. 5; イミダゾール誘導体、ベンゾイミダゾール  
誘導体: vol. 5; トリアゾール誘導体: vol. 5; などが挙げられる)



、Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (例えば、ピラゾール誘導体、インダゾール誘導体：vol. 3；イミダゾール誘導体、ベンゾイミダゾール誘導体：vol. 3；トリアゾール誘導体：vol. 4等が挙げられる)、ヘテロ環化合物の化学(講談社、1988年発行)、新  
 5 実験化学講座14巻[IV](丸善、1977発行)等に記載されている方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

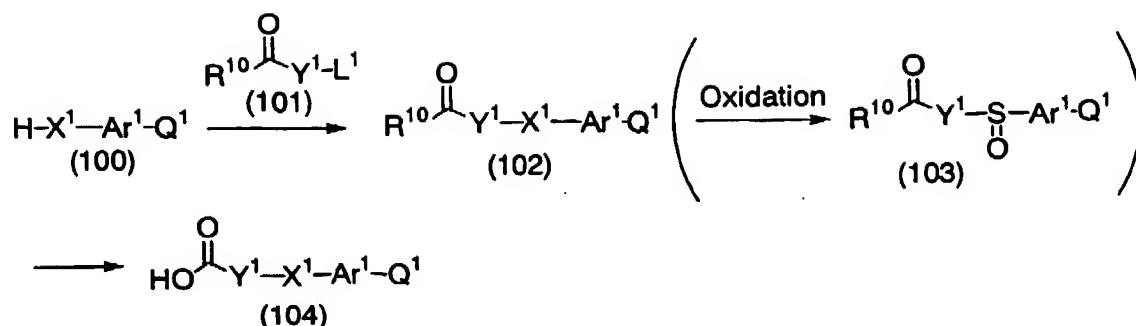
#### 製造法(1)



式(1)のヘテロアリアル誘導体は、a-dの部分でそれぞれ結合させることで、  
 10 製造することができる。a-d部分の結合形成方法は、製造法(1-1)-(1-4)のように例示することができる。なお、これらの反応は単なる例示であり、有機合成に習熟している者の知識に基づき、適宜、他の方法で製造することもできる。  
 。a-d部分の結合形成の順番については、適宜変更することができる。

以降の各反応において、必要に応じて、官能基を保護することができる。保護基  
 15 およびその保護、脱保護の技術はT.W.Greene and P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York(1991)に詳しく述べられている。

#### 製造法(1-1) 結合a部分の製造法



(式中、Ar<sup>1</sup>、X<sup>1</sup>、Y<sup>1</sup>は、前記と同じ意味を有し、R<sup>10</sup>はメトキシ、エトキシ等のアルコキシ基、モルホリン等のアルキルアミノ、水酸基を表し、L<sup>1</sup>は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、トリフルオロメタンスルフォニルオキシ、メタンスルフォニルオキシ、p-トルエンスルフォニルオキシ等の脱離基を表し、Q<sup>1</sup>は有機基を表す。)

化合物(100)および化合物(101)は、例えば、実験化学講座19~26巻(丸善、1992年発行)、精密有機合成(南江堂、1983年発行)、Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. 1-9 (John Wiley & Sons)、Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1-9 (1991, Pergamon Press)、Comprehensive Organic Transformations (1989, VCH Publishers)等に記載されている方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

X<sup>1</sup>が酸素原子、または硫黄原子を表す場合、化合物(102)は化合物(100)と化合物(101)を不活性溶媒中、塩基存在下、反応させることで得られる。

不活性溶媒としては、例えばエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルスルフォキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、2種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリ

ウム等の金属ヒドリド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム等の金属炭酸塩、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のアルキルアミン類、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシドが挙げられる。

反応温度は、約 $-20^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約  
5  $0^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点付近の範囲が挙げられる。

$\text{X}^1$ が硫黄原子の場合、化合物(103)は化合物(102)を酸化剤と反応させることで得られる。

酸化剤としては、例えばメタクロロ過安息香酸、過安息香酸等の有機過酸、 $t$ -ブチルパーオキシド等の有機過酸化物、オキシソ、過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化  
10 水素水等が挙げられる。

$\text{R}^{10}$ が水酸基以外の場合、化合物(102)を通常のプロテクトの技術を用いることで化合物(104)が得られる。例えば、酸または塩基存在下、加水分解反応によって得られる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、メタン  
15 スルホン酸等が挙げられる。

溶媒としては、例えばエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、ジメチルスルフォキシド、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、1種類以上の溶媒と水を適宜の割合で混合して用いてよく、また無溶媒で行って  
20 もよい。

反応温度は、約 $-20^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約 $-10^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点付近の範囲が挙げられる。

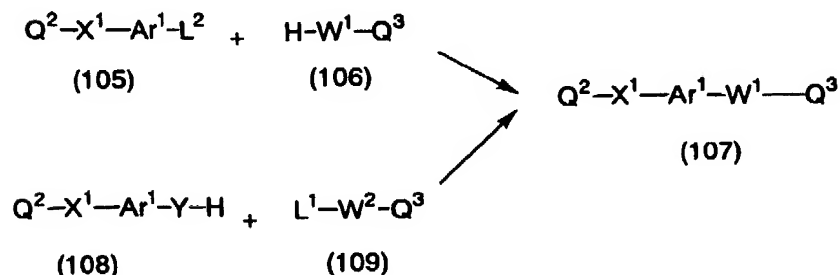
塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の金属炭酸塩等が挙げられ、含水溶媒中で行われる。  
25

含水溶媒としては、例えばエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、

アセトン、ジメチルスルフォキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒等から選ばれる1種類以上の溶媒と適宜の割合の水との混合溶媒が用いられる。

反応温度は、約-20℃から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約-10℃から溶媒の沸点付近の範囲が挙げられる。

製造法(1-2) 結合b部分の製造法



(式中、 $Ar^1$ 、 $L^1$ 、 $X^1$ 、 $Y$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ は、前記と同じ意味を有し、 $L^2$ は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、トリフルオロメタンスルフォニルオキシを表し、 $Q^2$ 、 $Q^3$ は有機基を表す。)

化合物(105)、化合物(106)、化合物(108)、化合物(109)は、例えば、実験化学講座19~26巻(丸善、1992年発行)、精密有機合成(南江堂、1983年発行)、Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. 1-9 (John Wiley & Sons)、Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1-9 (1991, Pergamon Press)、Comprehensive Organic Transformations (1989, VCH Publishers))等に記載されている方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

化合物(107)は化合物(105)と化合物(106)との反応、あるいは化合物(108)と化合物(109)との反応によって製造できる。

化合物(105)と化合物(106)を、不活性溶媒中、遷移金属触媒、塩基存在下、反応させることで化合物(107)が得られる。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶

媒、トルエン、ベンゼン、キシレン等の炭化水素系溶媒、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、1-メチル-2-ピロリジノン等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、2種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

- 5 塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸銀等の金属炭酸塩、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、N、N-ジシクロヘキシルメチルアミン等のアルキルアミン類等が挙げられる。

- 遷移金属触媒としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ビス（トリ-*t*-ブチルホスフィン）パラジウム、パラジウムジベンジリデン錯体等の  
10 0価のパラジウム触媒、酢酸パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等の2価のパラジウム触媒等が挙げられる。

- 本反応には、必要に応じ反応助剤を加えることができ、反応助剤としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリス（*o*-トリル）ホスフィン等の単座配位子、ジフェニルホスフィノプロパン、ジフェニルホスフィノブタン、ジフェニルホスフィ  
15 ノフェロセン等の二座配位子、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムブロミド等の4級アンモニウム塩等を加えてもよい。

遷移金属触媒下の反応温度は、約0℃から約100℃の範囲から選択され、好ましくは約50℃から約100℃の範囲が挙げられる。

- 化合物（108）と化合物（109）を、不活性溶媒中、塩基存在下、反応させ  
20 ることで化合物（107）が得られる。

- 不活性溶媒としては、例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルフォキシド等の非プロトン性溶媒、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒、トル  
エン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、2種類以上  
25 を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基としては、例えば-*t*-ブトキシカリウム、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム

、炭酸セシウム等の金属炭酸塩、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のアルキルアミン類、水素化ナトリウム等の水素化金属等が挙げられる。

反応温度は、約 $-20^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約 $0^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点付近の範囲が挙げられる。

- 5 化合物(107)は、必要に応じて接触水素添加反応に付してもよく、該接触水素添加反応により「W<sup>1</sup>が置換されていてもよい $\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキレン」を製造することができる。

該反応は、水素雰囲気下、不活性溶媒中、金属触媒存在下、行うことができる。

- 不活性溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、  
10 酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルフォキシド等の非プロトン性溶媒、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、2種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。金属触媒としては、酸化白金、白金付活性炭、パラジウム付活性炭、水酸化パラジウム、パラジウムブラック、パラジウム付硫酸バリウム、パラジウム付炭酸カルシウム、Lindlar触媒、ラネーニッケル、  
15 ケル、ロジウム炭素、ロジウムアルミナ、トリス(トリフェニルホスフィン)クロロロジウム、ルテニウム炭素、ビス(トリフェニルホスフィン)ジカルボニルルテニウムジクロリド等が挙げられる。

水素雰囲気下での水素圧は、 $1\sim 150$ 気圧の範囲から選択され、好ましくは $1\sim 10$ 気圧の範囲が挙げられる。

- 20 本反応には、必要に応じ反応助剤を加えることができる。

反応助剤としては、例えば硫酸、塩酸、過塩素酸、リン酸、酢酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸等の酸、フェニルエチルアミン、トリエチルアミン等の塩基等を加えてもよい。

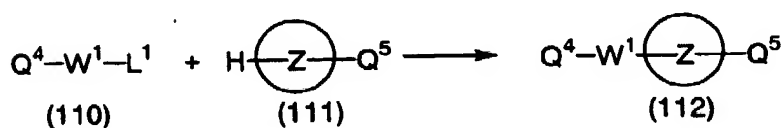
- 反応温度は、約 $0^{\circ}\text{C}$ から約 $150^{\circ}\text{C}$ の範囲から選択され、好ましくは約 $20^{\circ}\text{C}$ から約 $100^{\circ}\text{C}$ の範囲が挙げられる。  
25

また、該接触水素添加反応において、ケトンがアルコールに還元された場合、酸

化剤によってケトン体へと変換することができる。

- 酸化剤としては、例えば、二酸化マンガン、ピリジニウムクロクロメート等のクロム酸類、塩化オキサリル等と組み合わせたジメチルスルフォキシドによる酸化、4-メチルモルホリン/テトラ-n-プロピルアンモニウムパールテナート等の複合酸化剤等が挙げられる。反応温度は約-20℃から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約0℃から溶媒の沸点付近の範囲が挙げられる。

製造法(1-3) 結合c部分の製造法



(式中、L<sup>1</sup>、W<sup>1</sup>、環Zは、前記と同じ意味を有し、Q<sup>4</sup>、Q<sup>5</sup>は有機基を表す。)

- 化合物(110)および化合物(111)は、例えば、実験化学講座19~26巻(丸善、1992年発行)、精密有機合成(南江堂、1983年発行)、Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. 1-9 (John Wiley & Sons), Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1-9 (1991, Pergamon Press), Comprehensive Organic Transformations (1989, VCH Publishers)等に記載されている方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

化合物(112)は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物(110)と化合物(111)を反応させることで得ることができる。

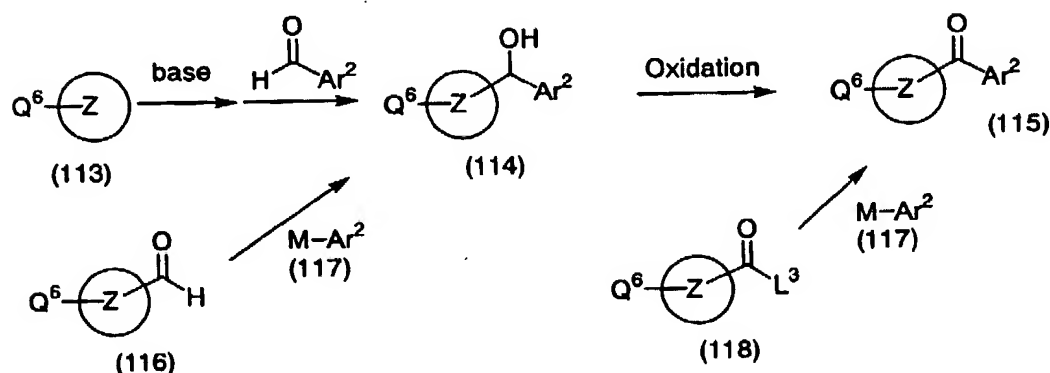
- 不活性溶媒としては、例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルフォキシド等の非プロトン性溶媒、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒、トルエン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、2種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基としては、例えばt-ブトキシカリウム、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の金属炭酸塩、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のアルキルア

ミン類、水素化ナトリウム等の水素化金属等が挙げられる。

反応温度は、約 $-20^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約 $0^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点付近の範囲が挙げられる。

製造法(1-4) 結合d部分の製造法

5



(式中、 $\text{Ar}^2$ は、前記と同じ意味を有し、 $\text{L}^3$ はメトキシ、エトキシ等のアルコキシ、 $\text{N}$ -メチル- $\text{N}$ -メトキシアミノ基、 $\text{N}$ 、 $\text{N}$ -ジメチルアミノ等のアルキルアミノ、クロル基等の脱離基を表し、 $\text{M}$ はリチウム等のアルカリ金属、マグネシウムハ

10 ライド、亜鉛ハライド等を表し、 $\text{Q}^6$ は有機基を表す。)

化合物(113)、化合物(116)、化合物(118)は、例えば、実験化学講座19~26巻(丸善、1992年発行)、精密有機合成(南江堂、1983年発行)、Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. 1-9 (John Wiley & Sons)、

15 Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1-9 (1991, Pergamon Press)、Comprehensive Organic Transformations (1989, VCH Publishers)等に記載されている方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

20 化合物(114)は化合物(113)を不活性溶媒中、塩基処理後、アリールア



ルデヒドを反応させることで得られる。

- 不活性溶媒としては、例えばエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン、キシレン等の炭化水素系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、2種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のアルキルアミン類、*n*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。

- 反応温度は、塩基処理の際は、約-78℃から溶媒の沸点付近から選択され、好ましくは約-78℃から約0℃の範囲が挙げられ、アルデヒドとの反応は、約-78℃から溶媒の沸点付近が挙げられ、好ましくは約-78℃から約50℃の範囲が挙げられる。

また、化合物(114)は化合物(116)を不活性溶媒中、化合物(117)と反応させることで得られる。

- 不活性溶媒としては、例えばエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。化合物(117)はアリールリチウム塩、アリールマグネシウムハライド等の有機金属化合物を表す。

- 反応温度は、約-20℃から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約0℃から溶媒の沸点付近の範囲が挙げられる。

化合物(115)は化合物(114)を不活性溶媒中、酸化剤と反応させることで得られる。

- 不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒等が挙げられる。酸化剤としては、例えば、二酸化マンガン、ピリジニウムクロロクロメート等のクロム酸類、塩化オキサリル等と組み合わせたジメチルスルフォキ

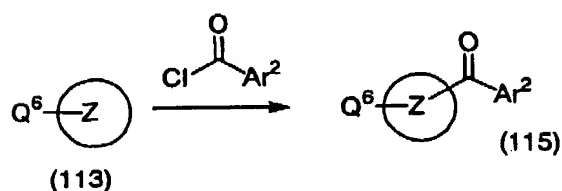
シドによる酸化、4-メチルモルホリン/テトラ-*n*-プロピルアンモニウムパー  
 ルテナート等の複合酸化剤等が挙げられる。反応温度は約-78℃から溶媒の沸点  
 付近の範囲から選択され、好ましくは約-20℃から約60℃の範囲が挙げられる

- 5 また、化合物(115)は、化合物(118)を不活性溶媒中、化合物(117  
 )と反応させることでも得られる。

不活性溶媒としては、例えばエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒  
 、トルエン、ベンゼン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる

- 10 。化合物(117)はアリールリチウム塩、アリールマグネシウムハライド等の有機金属化合物を表す。不活性溶媒としては、例えばエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。

- 15 反応温度は、約-20℃から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約0℃から溶媒の沸点付近の範囲が挙げられる。



- また化合物(115)は、化合物(113)をピリジン中、トリエチルアミン存在  
 下、アリール酸ハライドと反応させた後、アルカリ加水分解することで得ることも  
 20 できる(Synthesis, 1978, 675記載の方法、あるいはそれに準じた方法によって製造することができる)。この反応は、必要に応じてオートクレープなどの密閉反応容器中でおこなうことができる。

化合物(115)とアリール酸ハライドとの反応における反応温度としては、約0

℃から150℃の範囲から選択され、好ましくは約0℃から110℃の範囲が挙げられる。

アルカリ加水分解反応の塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属等が挙げられ、含水溶媒中で行われる。

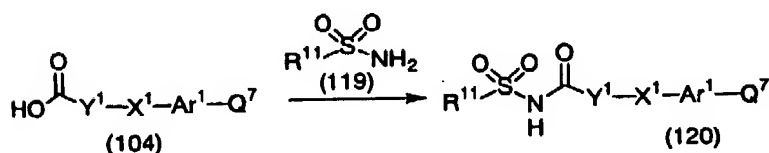
- 5 含水溶媒としては、例えばエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒等から選ばれる1種類以上の溶媒と適宜の割合の水との混合溶媒が用いられる。

反応温度は、約-20℃から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約0℃から溶媒の沸点付近の範囲が挙げられる。

#### 10 製造法(1-5)

式(1)において、R<sup>1</sup>が「置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルスルホニルカルバモイル、置換されていてもよいアリールスルホニルカルバモイル」の場合、化合物(104)と化合物(119)を不活性溶媒中、塩基、脱水縮合剤存在下反応することにより化合物(120)を製造することができる。

15



(式中、Y<sup>1</sup>、X<sup>1</sup>、Ar<sup>1</sup>は、前記と同じ意味を有し、R<sup>11</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルまたはアリールを表し、Q<sup>7</sup>は有機基を表す。)

- 不活性溶媒としては、例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルフォキシド等の非プロトン性溶媒、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、2種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基としては、例えばt-ブトキシカリウム、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の金属炭酸塩、トリエチルアミン、エチ
- 20

ルジイソプロピルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセ-7-  
 エン等のアルキルアミン類が挙げられる。脱水縮合剤としては、例えば、ジシクロ  
 ヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カ  
 ルボジイミド、N、N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸  
 5 クロリド、N、N'-カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。

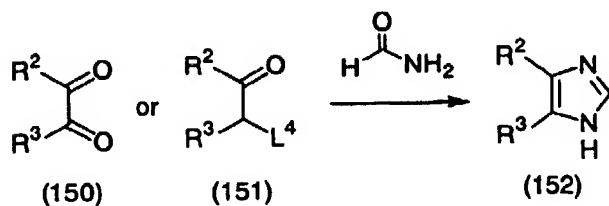
本反応にはそれぞれの必要に応じて、反応助剤を加えることができる。

反応助剤としては、N-ヒドロキシベンズトリアゾール、N、N-ジメチル-4  
 -アミノピリジン等が挙げられる。

#### 製造法(1-6)

10 式(1)において、 $R^2$ 、 $R^3$ のいずれか一方、あるいは両方に、アリール、また  
 はヘテロアリールが存在する場合、例えばComprehensive Heterocyclic Chemistry  
 (例えば、ピラゾール誘導体、インダゾール誘導体：vol. 5；イミダゾール  
 誘導体、ベンゾイミダゾール誘導体：vol. 5；トリアゾール誘導体：vol.  
 . 5；などが挙げられる)、Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (例えば  
 15 、ピラゾール誘導体、インダゾール誘導体：vol. 3；イミダゾール誘導体、  
 ベンゾイミダゾール誘導体：vol. 3；トリアゾール誘導体：vol. 4等が  
 挙げられる)、Org. Lett., 1, 1521(1999)、Tetrahedron Lett., 29, 5013(1999)等に記  
 載されている方法、あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

環Zがイミダゾールの場合、例えば化合物(150)、あるいは化合物(151  
 20 )をホルムアミドと150~200℃にて加熱することにより製造することができ  
 る。

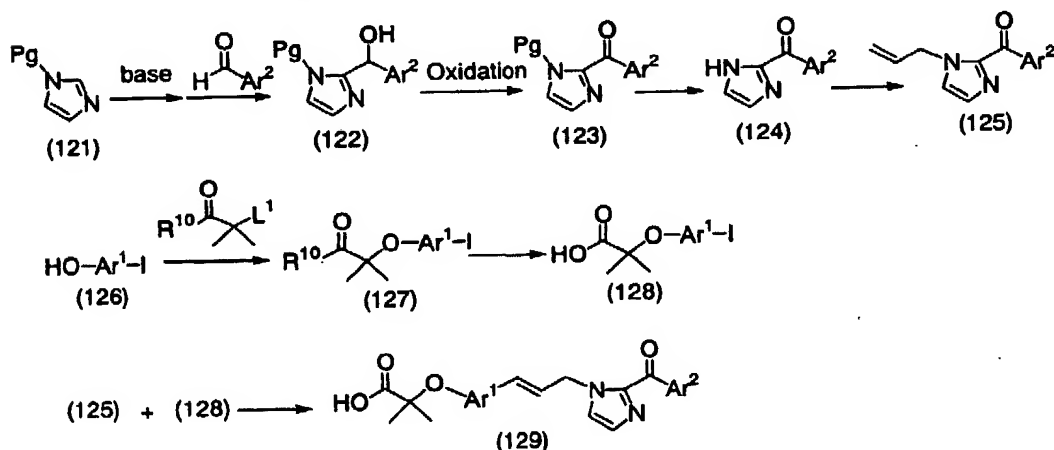


(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ のいずれか一方、あるいは両方がアリール、またはヘテロアリー

ル、他方は水素原子、もしくはハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_4$ アルキルを表し、 $L^4$ は水酸基、アミノ基、臭素、塩素等を表す)

- また環Z上の置換基として、 $R^2$ または $R^3$ に臭素またはヨウ素が存在する場合、
- 5 アリールボロン酸、またはヘテロアリールボロン酸とのSuzukiカップリング反応(J. Organomet. Chem, 576, 147(1999), J. Am. Chem. Soc, 122, 4020(2000), J. Am. Chem. Soc, 124, 6343(2002)等記載の方法、またはそれに準じた方法によって製造できる)、アリールスズ化合物、またはヘテロアリールスズ化合物とのStille
- 10 それに準じた方法によって製造できる)等によっても $R^2$ または $R^3$ にアリール、またはヘテロアリールの導入を行うことができる。

下記の化合物(129)は、例えば製造法(1-1)-(1-4)を組み合わせ、以下のようにして製造することができる。



- 15 (式中、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ 、 $L^1$ 、 $R^{10}$ は、前記と同じ意味を有し、Pgは保護基を表す。)

化合物(121)について、この場合、例えば保護基としてジメチルスルファモイル基で保護し以降の反応を行うことができる。環Z上の窒素原子のひとつをジメチルスルファモイル基で保護するには、例えばトルエン等の不活性溶媒中、トリエチ

ルアミン等の塩基存在下、ジメチルスルファモイルクロリド等を反応させることで実施できる。

- 化合物(121)を不活性溶媒中、塩基処理後、アリールアルデヒドと反応させることで化合物(122)を製造することができる。本反応は、例えば、J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 481(1984), Chem. Pharm. Bull., 41, 1226(1993)等に記載されている方法あるいはそれに準じた方法に従って製造することができる。

- 不活性溶媒としては、THF等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒等が挙げられ、塩基としては、*n*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が好ましく、塩基処理の反応温度として
- 10 は約-78℃から溶媒の沸点付近から選択され、好ましくは約-78℃から約0℃の範囲が挙げられ、アルデヒドとの反応は、好ましくは約0℃から約50℃の範囲が挙げられる。

化合物(122)を不活性溶媒中、酸化剤と反応することで、化合物(123)を製造することができる。

- 15 不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒が挙げられ、酸化剤としては、例えば、二酸化マンガンを挙げられ、反応温度は約-78℃から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約20℃から約60℃の範囲が挙げられる。

- 化合物(123)を脱保護することにより、化合物(124)を得ることができる。
- 20

- 例えば保護基としてジメチルスルファモイル基を用いた場合、脱保護するには、例えば塩酸水等の酸性水溶液とエタノール等のアルコール系溶媒、あるいはTHF等のエーテル系溶媒との混合溶媒系にて、加熱還流することで実施できる。本反応は、例えば、J. Org. Chem., 61, 4405(1996)等に記載されている方法あるいはそれに準
- 25 じた方法に従って製造することができる。

化合物(124)を不活性溶媒中、塩基存在下、ハロゲン化アリルと反応させる

ことで化合物(125)を製造することができる。

- 不活性溶媒としては、例えば、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、THF等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒等が挙げられ、塩基としては、例えばt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、炭酸カリウム等の金属炭酸塩、エチルジイソプロピルアミン等のアルキルアミン類、水素化ナトリウム等の水素化金属等が挙げられ、反応温度は、約-20℃から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約0℃から約60℃の範囲が挙げられる。

化合物(126)を不活性溶媒中、塩基存在下、 $\alpha$ -ハローイソ酪酸類と反応させることで化合物(127)を製造することができる。

- 10 不活性溶媒としては、例えば、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、THF等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒等が挙げられ、塩基としては、例えばt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、炭酸カリウム等の金属炭酸塩、エチルジイソプロピルアミン等のアルキルアミン類、水素化ナトリウム等の水素化金属等が挙げられ、反応温度は、約-20℃から溶媒の沸点
- 15 付近の範囲から選択され、好ましくは約0℃から約60℃の範囲が挙げられる。

R<sup>10</sup>が水酸基以外の場合、化合物(127)を通常の前保護の技術を用いることで化合物(128)を製造することができる。例えば、酸または塩基存在下、加水分解反応によって得られる。

- 酸加水分解の場合、酸としては、例えば塩酸、硫酸、メタンスルホン酸等が挙げられ、溶媒としては、例えばTHF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、ジメチルスルフォキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、1種類以上の溶媒と水を適宜の割合で混合して用いてよく、また無溶媒で行ってもよい。

- 25 反応温度は、約-20℃から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約-10℃から溶媒の沸点付近の範囲が挙げられる。

アルカリ加水分解の場合、塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の金属炭酸塩等が挙げられ、含水溶媒中で行われる。

- 5    含水溶媒としては、例えばTHF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、ジメチルスルフォキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒等から選ばれる1種類以上の溶媒と適宜の割合の水との混合溶媒が用いられる。

- 10    反応温度は、約-20℃から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約-10℃から溶媒の沸点付近の範囲が挙げられる。

化合物(125)と化合物(128)を、不活性溶媒中、パラジウム触媒および塩基存在下、反応させることで化合物(129)を製造することができる。

- 15    不活性溶媒としては、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、N、N-ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリジノン、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒等が挙げられ、塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸銀等の金属炭酸塩、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、N,N-ジシクロヘキシルメチルアミン等のアルキルアミン類等が挙げられ、パラジウム触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム錯体、ビス(トリ-t-ブチルホスフィン)パラジウム等の0価のパラジウム触媒、酢酸パラジウム等の2価のパラジウム触媒等が挙げられる。

- 20    本反応には、必要に応じ反応助剤を加えることができ、反応助剤としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリス(o-トリル)ホスフィン等のホスフィン配位子、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムブロミド等の4級アンモニウム塩等を加えてもよい。

- 25    反応温度は、約0℃から約100℃の範囲から選択され、好ましくは約50℃から約100℃の範囲が挙げられる。



本発明のヘテロアリアル誘導体もしくはプロドラッグは、不斉が生じる場合または不斉炭素を有する置換基を有する場合があります、そのような化合物にあっては光学異性体が存在する。本発明化合物にはこれらの各異性体の混合物や単離されたものを含む。そのような光学異性体を純粋に得る方法としては、例えば光学分割が挙げられる。

光学分割法としては、本発明化合物またはその中間体が塩基性置換基を有する場合、不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒）、光学活性な酸（例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン酸類、酒石酸、 $\alpha$ -ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸などのジカルボン酸類、カンファースルホン酸、プロモカンファースルホン酸などのスルホン酸類）と塩を形成させることもできる。

本発明のヘテロアリアル誘導体もしくはプロドラッグまたはその中間体がカルボキシル等の酸性置換基を有する場合は光学活性なアミン（例えば $\alpha$ -フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ、2-アミノ-1, 2-ジフェニルエタノール、2-アミノ-1, 1-ジフェニルプロパノール等の有機アミン類）と塩を形成させることもできる。

塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取する前に必要に応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5～約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒）で再結晶し、高

純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要に応じ、得られた塩を通常の方法で酸または塩基と処理しフリー体を得ることもできる。

本発明のヘテロアリアル誘導体またはその塩は経口的または非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態で投与することができる。非経口的には、局所投与剤、注射剤、経皮剤、経鼻剤等の形で投与することができる。経口剤または直腸投与剤としては、例えば、カプセル、錠剤、ピル、散剤、カシェ剤、座剤、液剤等が挙げられる。注射剤としては、例えば、無菌の溶液または懸濁液等が挙げられる。局所投与剤としては、例えば、クリーム、軟膏、ローション、経皮剤（通常のパッチ剤、マトリクス剤）等が挙げられる。

10 上記の剤形は通常の方法で、薬学的に許容される賦形剤、添加剤とともに製剤される。薬学的に許容される賦形剤、添加剤としては、担体、結合剤、香料、緩衝剤、増粘剤、着色剤、安定剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、防腐剤等が挙げられる。

薬学的に許容される担体としては、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオバター等が挙げられる。カプセルは、本発明化合物を薬学的に許容される担体と共に中に入れることにより製剤できる。本発明化合物は薬学的に許容される賦形剤と共に混合し、または賦形剤なしにカプセルの中に入れることができる。カシェ剤も同様の方法で製造できる。

20 注射用液剤としては、溶液、懸濁液、乳剤等が挙げられる。例えば、水溶液、水-プロピレングリコール溶液等が挙げられる。液剤は、水を含んでもよい、ポリエチレングリコールまたは／およびプロピレングリコールの溶液の形で製造することもできる。経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を水に加え、着色剤、香料、安定化剤、甘味剤、溶解剤、増粘剤等を必要に応じて加え製造することができる。また経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を分散剤とともに水に加え、粘重にする  
25 ことによっても製造できる。増粘剤としては、例えば、薬学的に許容される天然ま

たは合成ガム、レジン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたは公知の懸濁化剤等が挙げられる。

局所投与剤としては、上記の液剤および、クリーム、エアロゾル、スプレー、粉剤、ローション、軟膏等が挙げられる。上記の局所投与剤は、本発明化合物と通常  
5 に使用される薬学的に許容される希釈剤および担体と混合し製造できる。軟膏およびクリームは、例えば、水性または油性の基剤に増粘剤および／またはゲル化剤を加えて製剤化して得られる。該基剤としては、例えば、水、液体パラフィン、植物油（ピーナッツ油、ひまし油等）等が挙げられる。増粘剤としては、例えばソフト  
10 グリコール、ポリエチレングリコール、ラノリン、水素添加ラノリン、蜜蝋等が挙げられる。

ローションは、水性または油性の基剤に、一種類またはそれ以上の薬学的に許容される安定剤、懸濁化剤、乳化剤、拡散剤、増粘剤、着色剤、香料等を加えることができる。

15 散剤は、薬学的に許容される散剤の基剤と共に製剤化される。基剤としては、タルク、ラクトース、澱粉等が挙げられる。ドロップは水性または非水性の基剤と一種またはそれ以上の薬学的に許容される拡散剤、懸濁化剤、溶解剤等と共に製剤化できる。

局所投与剤は、必要に応じて、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸  
20 プロピル、クロロクレゾール、ベンズアルコニウムクロリド等の防腐剤、細菌増殖防止剤を含んでもよい。

本発明のヘテロアリアル誘導体またはその塩は、糖尿病の患者、特に2型糖尿病またはインスリン非依存型糖尿病患者に対して投与できる。また、または本発明のヘテロアリアル誘導体またはその塩は、糖尿病の患者の血糖値をコントロールする  
25 ことができる。その際の、投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、経口投与する場合には、通常は成人に対し1日あたり約1～約50

0 mgの範囲、好ましくは約5～約100 mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合には約0.1～約300 mgの範囲、好ましくは約1～約100 mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

5

本発明によって得られる一般式(1)を有する化合物の具体例としては、例えば以下の表1～表6に示した化合物を挙げることができる。

表 1

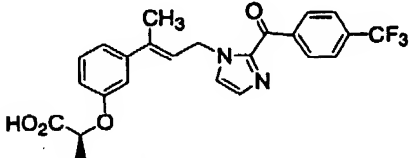
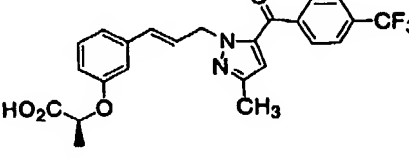
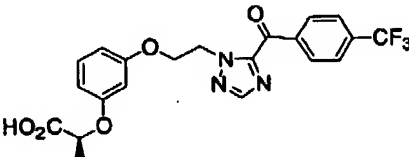
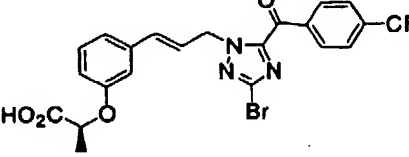
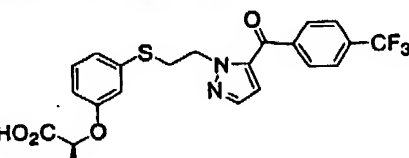
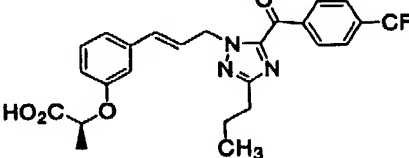
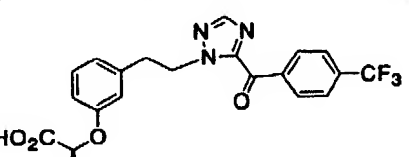
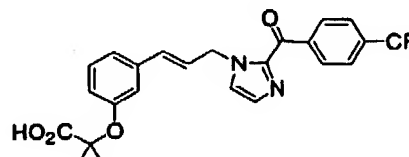
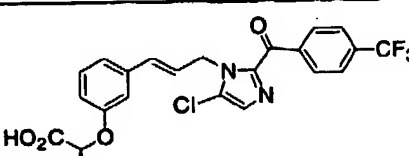
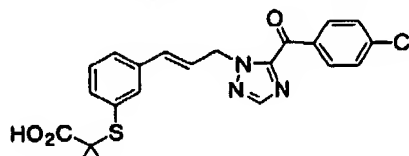
化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

表 2

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
11		16	
12		17	
13		18	
14		19	
15		20	

表 3

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
21		26	
22		27	
23		28	
24		29	
25		30	

表 4

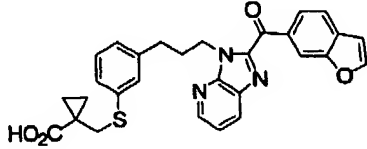
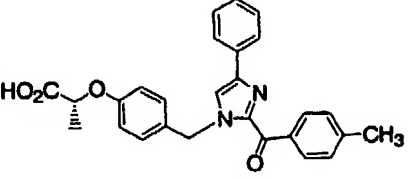
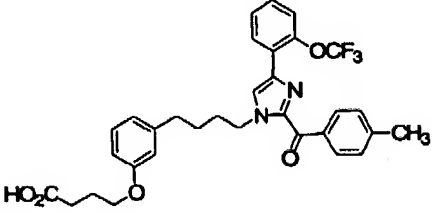
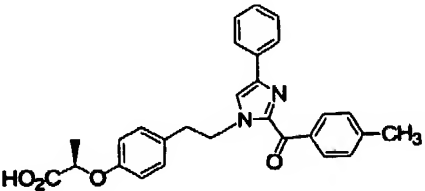
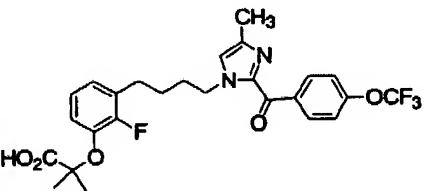
化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
31		36	
32		37	
33		38	
34		39	
35		40	



表 5

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
41		46	
42		47	
43		48	
44		49	
45		50	

表 6

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
51		54	
52		55	
53			

## 実施例

- 5 以下に参考例および実施例を挙げて、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

## LC-MS分析条件

(method A)

本体：ZQ2000 (waters社)、イオン化法：ESI

- 10 カラム：XTerra MS C<sub>18</sub> 2.5 μm (2.1x20mm) (waters社)

A液：H<sub>2</sub>O、B液：アセトニトリル、流速：1ml/min

分析条件；

0.0min → 0.5min: A液 95%一定 (B液 5%)

0.5min → 2.5min: A液 95% → 1% (B液 5% → 99%)

2.5min → 3.5min A液 1%一定 (B液 99%)

0min → 3.5minにおいて、A液+B液 (=全量) に対して0.06%辛酸存在下にて分析)

(method B)

5 本体: API 150 EX (PE SCIEX社)、イオン化法: ESI

カラム: CombiScreen Hydrosphere C18 S-5 $\mu$ m (4.6x50mm) (YMC社)

A液: 0.05%トリフルオロ酢酸水

B液: 0.035%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

流速: 3.5ml/min

10 分析条件;

0.0min → 0.5min: A液 90%一定 (B液 10%)

0.5min → 4.2min: A液 90% → 1% (B液 10% → 99%)

4.2min → 4.4min A液 1%一定 (B液 99%)

R.T. = Retention Time

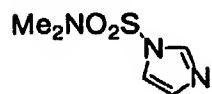
15

参考例 1

(1-アリル-1H-イミダゾール-2-イル)[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノ  
ンの合成

参考例 1-1

20 N,N-ジメチル-1H-イミダゾール-1-スルホンアミドの合成



イミダゾール (5.00 g, 73.6 mmol) を80 mlのトルエンに溶かして、トリエチル  
アミン (9.52 ml, 68.4 mmol)、ジメチルスルファモイルクロリド (6.77 ml, 63.3  
mmol) を加えて、8時間室温攪拌した。生じた沈殿を濾過して除去し、濾液を減圧留

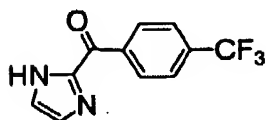
25 去した。得られた残渣をヘキサンで共沸することによって、表題化合物を得た (10.9

g, 98 %)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.87 (s, 1 H), 7.23 (d, 1 H,  $J = 1.4$  Hz), 7.11 (d, 1 H,  $J = 1.4$  Hz), 2.82 (s, 6 H).

#### 参考例 1 - 2

#### 5 1H-イミダゾール-2-イル[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノンの合成



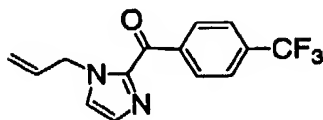
N,N-ジメチル-1H-イミダゾール-1-スルホンアミド (1.00 g, 5.71 mmol) を 30 ml の THF に溶かして、 $-78^\circ\text{C}$  で攪拌した。この溶液に n-ブチルリチウム (1.57 M のヘキサン溶液, 3.9 ml, 6.3 mmol) を加えて、 $-78^\circ\text{C}$  のまま 30 分間攪拌した。

- 10 次いで、4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (1.49 g, 8.57 mmol) の THF (5 ml) 溶液を加えて、室温へと温度を上げて終夜攪拌した。反応溶液に 2.5 N の希塩酸、ヘキサン-酢酸エチル (3 : 1) 溶液を加えて、水層を抽出した。水層は、4 N の水酸化ナトリウム水溶液を加えることで、塩基性にして、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。
- 15 溶媒を減圧留去して得られた残渣を 150 ml のクロロホルムに溶かして、二酸化マンガ (20.0 g, 23.0 mmol) を加えて  $70^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌した。反応液は、セライトを通して濾過を行い、濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残渣を 20 ml の THF に溶かして、4 N 希塩酸を 50 ml 加えて、4 時間加熱還流した。氷冷下攪拌しながら、4 N 水酸化ナトリウム水溶液の滴下を行い中和して、酢酸エチルで抽出した。有機層は
- 20 、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た (320 mg, 23 %)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  10.61 (brs, 1 H), 8.69 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz), 7.78 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz), 7.42 (d, 1 H,  $J = 0.9$  Hz), 7.34 (d, 1 H,  $J = 0.9$  Hz).

## 参考例 1 - 3

(1-アリル-1H-イミダゾール-2-イル) [4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノンの合成



- 5 1H-イミダゾール-2-イル[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン(320 mg, 1.33 mmol) を5 mlのTHFに溶かして、t-ブトキシカリウム(164 mg, 1.46 mmol)を加えた。室温で30分間攪拌した後、臭化アリル(213 mg, 2.00 mmol)を加えて、40℃で4時間攪拌した。反応溶液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、ヘキサンで共沸することで、表題化合物を得た(368 mg, 99%)。

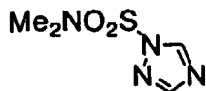
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.34 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.74 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.28 (d, 1 H, J = 0.8 Hz), 7.22 (d, 1 H, J = 0.8 Hz), 6.08 (ddt, 1 H, J = 10.3, 17.0, 5.8 Hz), 5.28 (d, 1 H, J = 10.3 Hz), 5.16 (d, 1 H, J = 17.0 Hz), 5.13 (d, 2 H, J = 5.8 Hz).

## 15 参考例 2

(1-アリル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル) [4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノンの合成

## 参考例 2 - 1

N,N-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミドの合成



20

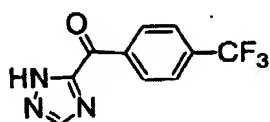
トリアゾール(5.08 g, 73.6 mmol)を80 mlのトルエンに溶かして、トリエチルアミン(9.52 ml, 68.4 mmol)、ジメチルスルファモイルクロリド(10.6 ml, 73.6 mmol)を加えて、50℃で2時間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除去し、濾液を減圧

留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た (4.52 g, 38 %)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.58 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 2.99 (s, 6 H).

#### 参考例 2 - 2

#### 5 1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノンの合成



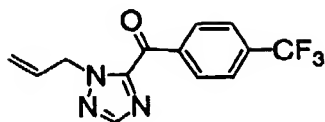
- N,N-ジメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-スルホンアミド (2.00 g, 11.4 mmol) を60 mlのTHFに溶かして、-78 °Cで攪拌した。この溶液にn-ブチルリチウム (1.57 Mのヘキサン溶液, 8.0 ml, 13 mmol) を加えて、-78 °Cのまま1時間攪拌した。
- 10 た。次いで、4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (2.98 g, 17.1 mmol) のTHF (20 ml) 溶液を加えて、室温へと温度を上げて終夜攪拌した。反応溶液に塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を150 mlのクロロホルムに溶かして、二酸化マンガン (12.0 g, 13.8 mmol) を
- 15 加えて70 °Cで2時間攪拌した。反応液は、セライトを通して濾過を行い、濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残渣を40 mlのTHFに溶かして、4 N希塩酸を100 ml 加えて、4時間加熱還流した。氷冷下攪拌しながら、4 N水酸化ナトリウム水溶液の滴下を行い中和して、酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸
- 20 エチルから再結晶することによって、表題化合物を得た (1.54 g, 56 %)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  14.96 (brs, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.43 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz), 7.96 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz).

#### 参考例 2 - 3

(1-アリル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタ

## ノンの合成



- 1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン (241 mg, 1.00 mmol) を3 mlのDMFに溶かして、氷冷下攪拌した。水素化ナトリウム (60%, 44.0 mg, 1.10 mmol) を加えた後、50℃で1時間攪拌した。さらに反応溶液中に、50℃のまま臭化アリル (107 mg, 1.00 mmol) のDMF (1 ml) 溶液を加えた。50℃で2時間攪拌した後、室温に温度を下げ、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た (41.8 mg, 15%)。

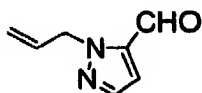
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.47 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 8.07 (s, 1 H), 7.78 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 6.07 (ddt, 1 H, J = 10.3, 17.0, 5.8 Hz), 5.28 (d, 1 H, J = 10.3 Hz), 5.26 (d, 2 H, J = 5.8 Hz), 5.24 (d, 1 H, J = 17.0 Hz).

## 参考例 3

- 15 (1-アリル-1H-ピラゾール-5-イル)(4-プロピルフェニル)メタノンの合成

## 参考例 3-1

## 1-アリル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒドの合成



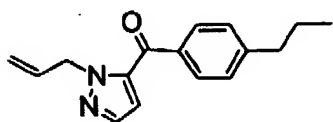
- ピラゾール-3-カルバルデヒド (3.00 g, 31.2 mmol) を20 mlのDMFに溶かして攪拌しながら、炭酸カリウム (6.47 g, 46.8 mmol)、臭化アリル (3.50 g, 32.8 mmol) を加えた。室温で6時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することに

よって、表題化合物を得た (429 mg, 10 %)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9.86 (s, 1 H), 7.59 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.93 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 5.99 (ddt, 1 H, J = 10.3, 17.1, 5.7 Hz), 5.19 (dd, 1 H, J = 1.2, 10.3 Hz), 5.16 (d, 2 H, J = 5.7 Hz), 5.09 (dd, 1 H, J = 1.2, 17.1 Hz).

### 参考例 3-2

(1-アリル-1H-ピラゾール-5-イル)(4-プロピルフェニル)メタノンの合成



粉末状のマグネシウム (26.7 mg, 1.10 mmol) に 1-n-プロピル-4-プロモベンゼン (220 mg, 1.10 mmol) を室温下で滴下した。反応液は、さらに 50℃ で 1 時間攪拌した後、-78℃ に冷却した。この反応液に、1-アリル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド (75.0 mg, 0.551 mmol) の THF (1 ml) 溶液を加えて、室温で 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を 50 ml のクロロホルムに溶かして、二酸化マンガン (5.00 g, 5.75 mmol) を加えて 60℃ で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで温度を下げて、セライトを通して濾過した。濾液の溶媒を減圧留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た (64.0 mg, 46 %).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.81 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.56 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.29 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 6.67 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.06 (ddt, 1 H, J = 10.3, 17.1, 5.7 Hz), 5.19 (d, 1 H, J = 10.3 Hz), 5.17 (d, 2 H, J = 5.7 Hz), 5.13 (d, 1 H, J = 17.1 Hz), 2.67 (t, 2 H, J = 7.4 Hz), 1.69 (tq, 2 H, J = 7.4, 7.3 Hz), 0.96 (t, 3 H, J = 7.3 Hz).

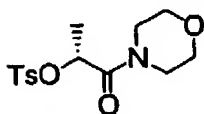


## 参考例 4

## (2S)-2-(3-ヨードフェノキシ)プロパン酸の合成

## 参考例 4-1

- (1R)-1-メチル-2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル 4-メチ  
5 ルベンゼンスルホナートの合成



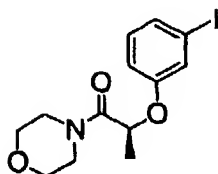
- 窒素雰囲気下、D-(+)-乳酸メチル (20.8 g, 200 mmol) とモルホリン (19.1  
ml, 220 mmol) に氷冷撹拌下で水素化ナトリウム (60% in parafin liquid) (800  
mg, 20.0 mmol) を少しずつ加えた後50℃で3時間加熱撹拌した。室温冷却後トルエ  
10 ンで共沸させて過剰のモルホリンを除去し、減圧乾燥し (2R)-1-モルホリン-  
4-イル-1-オキソプロパン-2-オール (32.1 g) を得た。

- 続いて窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (60% in parafin liquid) (8.41 g, 210  
mmol) のテトラヒドロフラン (120 ml) 懸濁液に、氷冷撹拌下先程の (2R)-1-  
モルホリン-4-イル-1-オキソプロパン-2-オール (32.1 g) のテトラヒド  
15 ロフラン (150 ml) 溶液を滴下後50℃で30分加熱撹拌した。氷冷後、塩化p-ト  
ルエンスルホニル (45.8 g, 234 mmol) のテトラヒドロフラン (180 ml) 溶液を滴  
下し、室温で4時間撹拌した。1N塩酸水を加えた後酢酸エチルで抽出し、有機層を水  
および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧  
留去した。油状の残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、ジエチ  
20 ルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して白色固体の表題化合物 (36.1 g, 58%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.81 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.35 (d, 2 H, J = 8.0  
Hz), 5.27 (q, 1 H, J = 6.8 Hz), 3.64-3.46 (m, 8 H), 2.46 (s, 3 H), 1.47 (d,  
3 H, J = 6.8 Hz).

## 参考例 4-2

- 25 4-[ (2S)-2-(3-ヨードフェノキシ)プロパノイル]モルホリンの合成

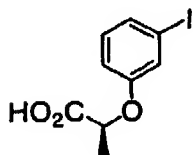


m-ヨードフェノール (11.0 g, 50.0 mmol) のジメチルフォルムアミド (100 ml) 溶液に、炭酸カリウム (10.0 g, 72.4 mmol) を加えた後、(1R)-1-メチル-2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル 4-メチルベンゼンスルホナート (16.45 g, 52.5 mmol) を加え、50℃で3時間加熱攪拌した。室温放冷後反応液に5%硫酸水素カリウム水溶液を加え酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルで再結晶し、白色固体の表題化合物 (15.40 g, 85 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.32 (dd, 1 H, J = 1.7 and 7.8 Hz), 7.25 (dd, 1 H, J = 1.7 and 2.4 Hz), 7.00 (dd, 1 H, J = 7.8 and 8.1 Hz), 6.87 (dd, 1 H, J = 2.4 and 8.1 Hz), 4.92 (q, 1 H, J = 6.8 Hz), 3.67 - 3.46 (m, 8 H), 1.60 (d, 3 H, J = 6.8 Hz).

#### 参考例 4-3

##### (2S)-2-(3-ヨードフェノキシ)プロパン酸の合成

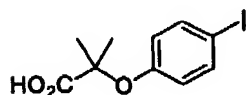


4-[(2S)-2-(3-ヨードフェノキシ)プロパノイル]モルホリン (3.00 g, 8.31 mmol) を THF (50 ml) - メタノール (50 ml) に溶かして、2 N 水酸化リチウム水溶液 (50 ml) を加えて、60℃で3時間攪拌した。室温に温度を下げた後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、水層をヘキサン-酢酸エチル (3 : 1) 混合溶媒で洗浄した。水層は、濃塩酸を滴下することによって、酸性にして、酢酸エチルで抽出した。有機層は、1 N 希塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して表題化合物を得た (2.51 g, quant.).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.33 (d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz), 7.26 (s, 1 H), 7.00 (dd, 1 H,  $J = 7.8, 8.3$  Hz), 6.85 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz), 4.77 (q, 1 H,  $J = 6.9$  Hz), 1.65 (d, 3 H,  $J = 6.9$  Hz).

#### 参考例 5

#### 5 2-(4-ヨードフェノキシ)-2-メチルプロパン酸の合成

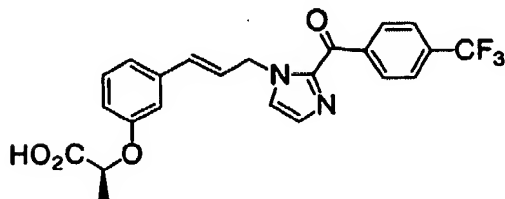


p-ヨードフェノール (5.00 g, 22.7 mmol) を150 mlのDMFに溶かして、炭酸カリウム (4.72 g, 34.1 mmol)、 $\alpha$ -プロモイソ酪酸エチル (4.21 g, 21.6 mmol) を加えて、80℃で6時間攪拌した。水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層は、  
 10 水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。残渣を100 mlのエタノールに溶かして、100 mlの4N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。室温で終夜攪拌した後、4N希塩酸で中和して、酢酸エチルで抽出した。有機層は、1N希塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することによ  
 15 って、表題化合物を得た (4.50 g, 68%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.56 (d, 2 H,  $J = 8.9$  Hz), 6.70 (d, 2 H,  $J = 8.9$  Hz), 1.60 (s, 6 H)。

#### 実施例 1

#### 20 (2S)-2-[3-((1E)-3-(2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダゾール-1-イル)プロプ-1-エニル)フェノキシ]プロパン酸の合成



(2S)-2-(3-ヨードフェノキシ)プロパン酸 (62.4 mg, 0.214 mmol)、(1-アリル-1H-

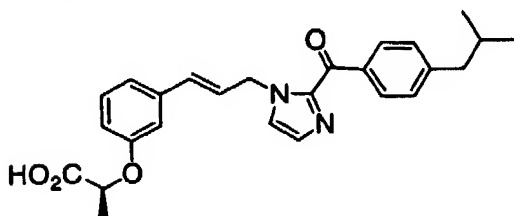
イミダゾール-2-イル)[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン (57.0 mg, 0.203 mmol) を2 mlのDMFに溶かして、酢酸パラジウム (4.6 mg, 0.02 mmol)、炭酸水素ナトリウム (34.1 mg, 0.406 mmol)、トリエチルベンジルアンモニウムクロライド (92.5 mg, 0.406 mmol) をそれぞれ加えて、60℃で4時間攪拌した。室温に温度  
 5 を下げた後、反応溶液に飽和リン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層は、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た (58.3 mg, 65 %)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.32 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.73 (d, 2 H, J = 8.2  
 10 Hz), 7.30 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.23 (dd, 1 H, J = 7.6, 8.2 Hz), 7.01 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.92 (s, 1 H), 6.78 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 6.54 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.38 (dt, 1 H, J = 15.8, 6.2 Hz), 5.24 (d, 2 H, J = 6.2 Hz), 4.77 (q, 1 H, J = 6.8 Hz), 1.62 (d, 3 H, J = 6.8 Hz)。

実施例 1 と同様に、実施例 2 から実施例 19 までの化合物を合成した。

#### 15 実施例 2

(2S)-2-(3-((1E)-3-[2-(4-イソブチルベンゾイル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロ  
 -1-エニル)フェノキシ)プロパン酸



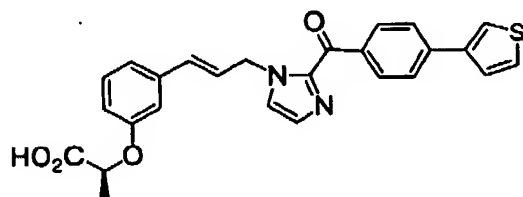
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.14 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.28 (d, 1 H, J = 0.9  
 20 Hz), 7.23 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.22 (dd, 1 H, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.21 (d, 1 H, J = 0.9 Hz), 6.99 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 6.91 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.79 (dd, 1 H, J = 2.2, 8.1 Hz), 6.52 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.38 (dt, 1 H, J = 15.8, 6.3 Hz), 5.20 (d, 2 H, J = 6.3 Hz), 4.76 (q, 1 H, J = 6.8 Hz), 2.53 (d,

2 H,  $J = 7.2$  Hz), 1.90 (tsept, 1 H,  $J = 7.2, 6.6$  Hz), 1.62 (d, 3 H,  $J = 6.8$  Hz), 0.91 (d, 6 H,  $J = 6.6$  Hz).

### 実施例 3

(2S)-2-(3-((1E)-3-[2-(4-チエン-3-イルベンゾイル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロ

5 ロブ-1-エニル)フェノキシ)プロパン酸

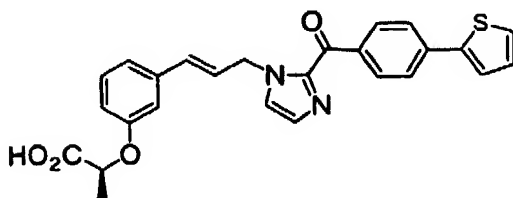


$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.27 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.70 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.58 – 7.57 (m, 1 H), 7.46 – 7.41 (m, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.21 (dd, 1 H,  $J = 7.7, 8.1$  Hz), 7.00 (d, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 6.91 (d, 1 H,  $J = 2.3$  Hz), 6.78 (dd, 1 H,  $J = 2.3, 8.1$  Hz), 6.53 (d, 1 H,  $J = 15.8$  Hz), 6.39 (dt, 1 H,  $J = 15.8, 6.2$  Hz), 5.22 (d, 2 H,  $J = 6.2$  Hz), 4.76 (q, 1 H,  $J = 6.8$  Hz), 1.61 (d, 3 H,  $J = 6.8$  Hz).

### 実施例 4

(2S)-2-(3-((1E)-3-[2-(4-チエン-2-イルベンゾイル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロ

15 ロブ-1-エニル)フェノキシ)プロパン酸

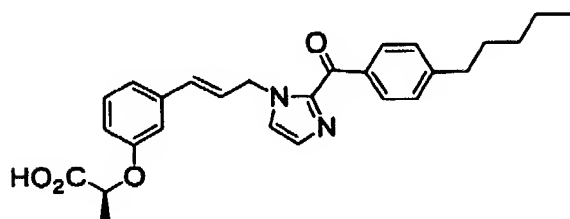


$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.23 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz), 7.66 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz), 7.39 – 7.37 (m, 1 H), 7.31 – 7.30 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.17 (dd, 1 H,  $J = 7.5, 8.3$  Hz), 7.07 – 7.05 (m, 1 H), 6.96 (d, 1 H,  $J = 7.5$  Hz), 6.86 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz), 6.74 (dd, 1 H,  $J = 2.1, 8.3$  Hz), 6.47

(d, 1 H,  $J = 15.9$  Hz), 6.34 (dt, 1 H,  $J = 15.9, 6.3$  Hz), 5.17 (d, 2 H,  $J = 6.3$  Hz), 4.73 (q, 1 H,  $J = 6.9$  Hz), 1.57 (d, 3 H,  $J = 6.9$  Hz).

# 実施例 5

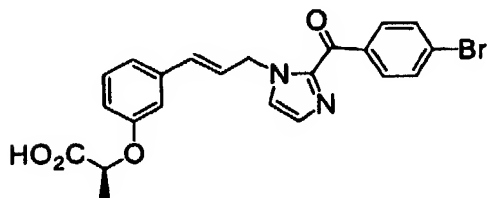
(2S)-2-(3-((1E)-3-[2-(4-ペンチルベンゾイル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロパ-1-エニル)フェノキシ)プロパン酸



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.15 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz), 7.31 (s, 1 H), 7.30 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz), 7.26 (s, 1 H), 7.23 (dd, 1 H,  $J = 7.7, 8.0$  Hz), 7.01 (d, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 6.92 (d, 1 H,  $J = 2.3$  Hz), 6.81 (dd, 1 H,  $J = 2.3, 8.0$  Hz), 6.53 (d, 1 H,  $J = 15.9$  Hz), 6.39 (dt, 1 H,  $J = 15.9, 6.2$  Hz), 5.21 (d, 2 H,  $J = 6.2$  Hz), 4.79 (q, 1 H,  $J = 6.8$  Hz), 2.67 (t, 2 H,  $J = 7.8$  Hz), 1.64 (d, 3 H,  $J = 6.8$  Hz), 1.42 – 1.28 (m, 6 H), 0.89 (t, 3 H,  $J = 7.0$  Hz).

# 実施例 6

(2S)-2-(3-((1E)-3-[2-(4-ブロモベンゾイル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロパ-1-エニル)フェノキシ)プロパン酸

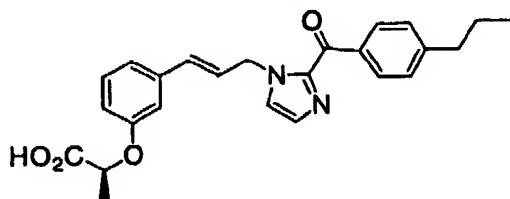


$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.03 (d, 2 H,  $J = 8.6$  Hz), 7.53 (d, 2 H,  $J = 8.6$  Hz), 7.21 (d, 1 H,  $J = 0.8$  Hz), 7.16 (d, 1 H,  $J = 0.8$  Hz), 7.15 (dd, 1 H,  $J = 7.7, 8.2$  Hz), 6.92 (d, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 6.84 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz), 6.71 (dd, 1 H,  $J = 2.1, 8.2$  Hz), 6.45 (d, 1 H,  $J = 15.8$  Hz), 6.29 (dt, 1 H,  $J =$

15.8, 6.3 Hz), 5.13 (d, 2 H,  $J = 6.3$  Hz), 4.68 (q, 1 H,  $J = 6.8$  Hz), 1.54 (d, 3 H,  $J = 6.8$  Hz).

#### 実施例 7

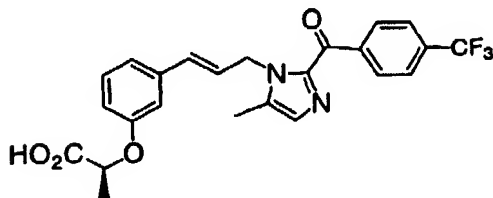
(2S)-2-(3-((1E)-3-[2-(4-プロピルベンゾイル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロプ-1-  
5 エニル)フェノキシ)プロパン酸



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.15 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz), 7.28 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz), 7.27 (s, 1 H), 7.22 (dd, 1 H,  $J = 7.7, 8.1$  Hz), 7.21 (s, 1 H), 7.00 (d, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 6.91 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz), 6.79 (dd, 1 H,  $J = 2.1, 8.1$  Hz),  
10 6.52 (d, 1 H,  $J = 15.9$  Hz), 6.38 (dt, 1 H,  $J = 15.9, 6.2$  Hz), 5.20 (d, 2 H,  $J = 6.2$  Hz), 4.77 (q, 1 H,  $J = 6.8$  Hz), 2.65 (t, 2 H,  $J = 7.3$  Hz), 1.64 (tq, 2 H,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 1.62 (d, 3 H,  $J = 6.8$  Hz), 0.95 (t, 3 H,  $J = 7.3$  Hz).

#### 実施例 8

(2S)-2-[3-((1E)-3-(5-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダ  
15 ザール-1-イル]プロプ-1-エニル)フェノキシ]プロパン酸

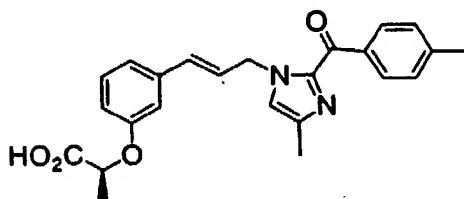


$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.27 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz), 7.72 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz), 7.22 (dd, 1 H,  $J = 7.7, 8.1$  Hz), 7.10 (s, 1 H), 6.99 (d, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 6.89 (d, 1 H,  $J = 1.9$  Hz), 6.78 (dd, 1 H,  $J = 1.9, 8.1$  Hz), 6.37 (d, 1  
20 H,  $J = 16.1$  Hz), 6.32 (dt, 1 H,  $J = 16.1, 3.8$  Hz), 5.21 (d, 2 H,  $J = 3.8$  Hz),

4.78 (q, 1 H,  $J = 6.8$  Hz), 2.35 (s, 3 H), 1.62 (d, 3 H,  $J = 6.8$  Hz).

#### 実施例 9

(2S)-2-(3-((1E)-3-[4-メチル-2-(4-メチルベンゾイル)-1H-イミダゾール-1-イル]  
プロプ-1-エニル)フェノキシ)プロパン酸



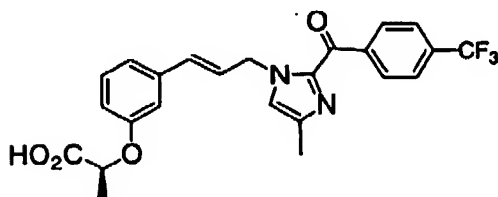
5

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.10 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz), 7.25 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz), 7.20 (dd, 1 H,  $J = 7.7, 8.2$  Hz), 6.98 (d, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 6.93 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.77 (d, 1 H,  $J = 8.2$  Hz), 6.49 (d, 1 H,  $J = 15.9$  Hz), 6.35 (dt, 1 H,  $J = 15.9, 6.2$  Hz), 5.12 (d, 2 H,  $J = 6.2$  Hz), 4.71 (q, 1 H,  $J = 6.8$  Hz), 2.40 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.57 (d, 3 H,  $J = 6.8$  Hz).

10

#### 実施例 10

(2S)-2-[3-((1E)-3-{4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダゾール-1-イル}プロプ-1-エニル)フェノキシ]プロパン酸



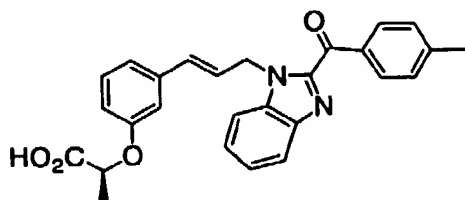
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.30 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.72 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.22 (dd, 1 H,  $J = 7.5, 8.1$  Hz), 7.00 (s, 1 H), 6.99 (d, 1 H,  $J = 7.5$  Hz), 6.90 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz), 6.77 (dd, 1 H,  $J = 2.1, 8.1$  Hz), 6.52 (d, 1 H,  $J = 15.8$  Hz), 6.35 (dt, 1 H,  $J = 15.8, 6.3$  Hz), 5.17 (d, 2 H,  $J = 6.3$  Hz), 4.73 (q, 1 H,  $J = 6.8$  Hz), 2.26 (s, 3 H), 1.59 (d, 3 H,  $J = 6.8$  Hz).

15

#### 20 実施例 11



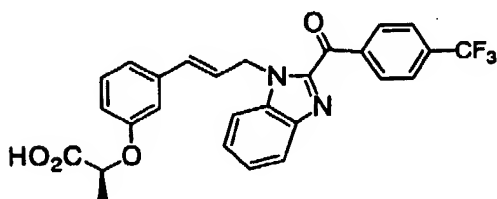
(2S)-2-(3-((1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]プロ  
 プ-1-エニル)フェノキシ)プロパン酸



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.21 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.93 (d, 1 H, J = 8.1  
 5 Hz), 7.53 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.42 (dd, 1 H, J = 7.1, 8.1 Hz), 7.37 (dd,  
 1 H, J = 7.1, 8.1 Hz), 7.31 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.18 (dd, 1 H, J = 7.8, 8.1  
 Hz), 6.95 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 6.86 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.74 (dd, 1 H, J  
 = 2.2, 8.1 Hz), 6.51 (d, 1 H, J = 15.9 Hz), 6.42 (dt, 1 H, J = 15.9, 5.3 Hz),  
 5.34 (d, 2 H, J = 5.3 Hz), 4.74 (q, 1 H, J = 6.8 Hz), 2.43 (s, 3 H), 1.60 (d,  
 10 3 H, J = 6.8 Hz).

#### 実施例 12

(2S)-2-(3-((1E)-3-[2-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-1H-ベンズイミダゾー  
 ル-1-イル]プロプ-1-エニル)フェノキシ)プロパン酸

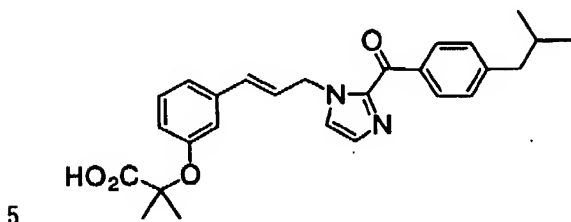


<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.41 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.93 (d, 1 H, J = 8.2  
 15 Hz), 7.78 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.55 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 7.47 (dd, 1 H, J  
 = 7.1, 8.1 Hz), 7.39 (dd, 1 H, J = 7.1, 8.1 Hz), 7.18 (dd, 1 H, J = 7.8, 8.1  
 Hz), 6.96 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 6.87 (d, 1 H, J = 2.3 Hz), 6.74 (dd, 1 H, J  
 = 2.3, 8.1 Hz), 6.53 (d, 1 H, J = 15.9 Hz), 6.41 (dt, 1 H, J = 15.9, 5.8 Hz),  
 20 5.40 (d, 2 H, J = 5.8 Hz), 4.73 (q, 1 H, J = 6.8 Hz), 1.58 (d, 3 H, J = 6.8

Hz).

## 実施例 1 3

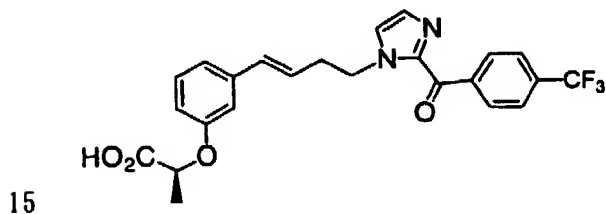
2-(3-((1E)-3-[2-(4-イソブチルベンゾイル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロパ-1-エニル)フェノキシ)-2-メチルプロパン酸



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.14 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.27 (d, 1 H, J = 0.9 Hz), 7.23 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.21 (dd, 1 H, J = 7.8, 8.1 Hz), 7.20 (d, 1 H, J = 0.9 Hz), 7.04 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 6.95 (d, 1 H, J = 2.3 Hz), 6.81 (dd, 1 H, J = 2.3, 8.1 Hz), 6.51 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.37 (dt, 1 H, J = 15.8, 6.3 Hz), 5.19 (d, 2 H, J = 6.3 Hz), 2.52 (d, 2 H, J = 7.2 Hz), 1.90 (tsept, 1 H, J = 7.2, 6.6 Hz), 1.55 (s, 6 H), 0.91 (d, 6 H, J = 6.6 Hz).

## 実施例 1 4

(2S)-2-[3-((1E)-4-{2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダゾール-1-イル]プロト-1-エニル)フェノキシ]プロパン酸

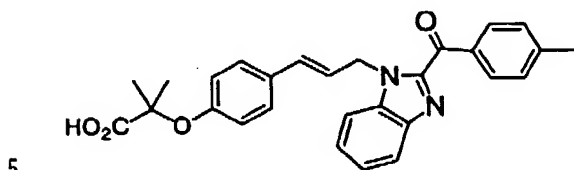


<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.15 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.65 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.26 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.12 (dd, 1 H, J = 7.7, 8.2 Hz), 6.84 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 6.73 (s, 1 H), 6.71 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 6.22 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.07 (dt, 1 H, J = 15.8, 7.2 Hz), 4.69 (q, 1 H, J = 6.8 Hz), 4.62 (dq, 2 H, J = 7.2, 6.9 Hz), 2.71 (q, 2 H, J = 6.9 Hz), 1.59 (d, 3 H, J = 6.8

Hz).

#### 実施例 1 5

2-メチル-2-(4-((1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]プロプ-1-エニル)フェノキシ)プロパン酸

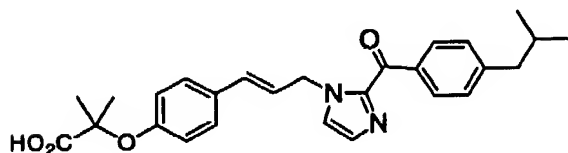


<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.22 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.94 (d, 1 H, J = 7.9 Hz), 7.54 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.44 (dd, 1 H, J = 7.1, 7.9 Hz), 7.37 (dd, 1 H, J = 7.1, 8.1 Hz), 7.32 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.24 (d, 2 H, J = 8.7 Hz), 6.83 (d, 2 H, J = 8.7 Hz), 6.53 (d, 1 H, J = 15.9 Hz), 6.34 (dt, 1 H, J = 15.9, 6.0 Hz), 5.34 (d, 2 H, J = 6.0 Hz), 2.44 (s, 3 H), 1.55 (s, 6 H).

10

#### 実施例 1 6

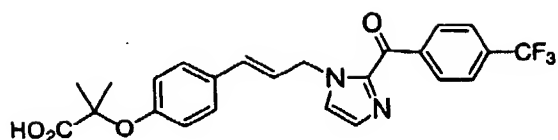
2-(4-((1E)-3-[2-(4-イソブチルベンゾイル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロプ-1-エニル)フェノキシ)-2-メチルプロパン酸



15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.18 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.29 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.28 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.23 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.88 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.48 (d, 1 H, J = 15.7 Hz), 6.32 (dt, 1 H, J = 15.7, 6.3 Hz), 5.21 (d, 2 H, J = 6.3 Hz), 2.54 (d, 2 H, J = 7.2 Hz), 1.91 (tsept, 1 H, J = 7.2, 6.6 Hz), 1.57 (s, 6 H), 0.91 (d, 6 H, J = 6.6 Hz).

#### 20 実施例 1 7

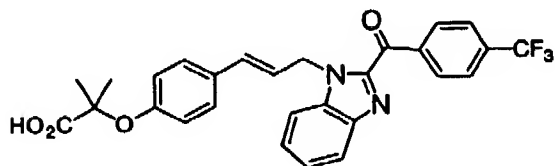
2-メチル-2-[4-((1E)-3-{2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダゾール-1-イル}プロプ-1-エニル)フェノキシ]プロパン酸



- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.31 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.71 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.31 (d, 1 H, J = 0.9 Hz), 7.28 (d, 2 H, J = 8.7 Hz), 7.27 (d, 1 H, J = 0.9 Hz), 6.85 (d, 2 H, J = 8.7 Hz), 6.55 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.29 (dt, 1 H, J = 15.8, 6.5 Hz), 5.23 (d, 2 H, J = 6.5 Hz), 1.58 (s, 6 H).

#### 実施例 18

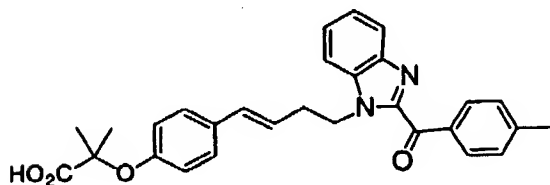
2-メチル-2-[4-((1E)-3-(2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)プロプ-1-エニル)フェノキシ]プロパン酸



- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.45 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.95 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 7.79 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.57 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 7.48 (dd, 1 H, J = 7.1, 8.2 Hz), 7.41 (dd, 1 H, J = 7.1, 8.2 Hz), 7.26 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.85 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.55 (d, 1 H, J = 15.9 Hz), 6.35 (dt, 1 H, J = 15.9, 6.0 Hz), 5.41 (d, 2 H, J = 6.0 Hz), 1.55 (s, 6 H).

#### 15 実施例 19

2-メチル-2-(4-((1E)-4-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]ブト-1-エニル)フェノキシ)プロパン酸

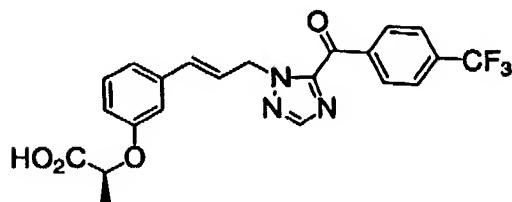


- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.09 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.92 (d, 1 H, J = 8.1

Hz), 7.52 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.45 (dd, 1 H, J = 7.1, 8.1 Hz), 7.37 (dd, 1 H, J = 7.1, 8.1 Hz), 7.21 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.04 (d, 2 H, J = 8.7 Hz), 6.74 (d, 2 H, J = 8.7 Hz), 6.23 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.03 (dt, 1 H, J = 15.8, 7.2 Hz), 4.73 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 2.78 (dt, 2 H, J = 7.2, 7.0 Hz), 2.40 (s, 3 H), 1.55 (s, 6 H).

### 実施例 20

(2S)-2-[3-((1E)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}プロプ-1-エニル)フェノキシ]プロパン酸の合成



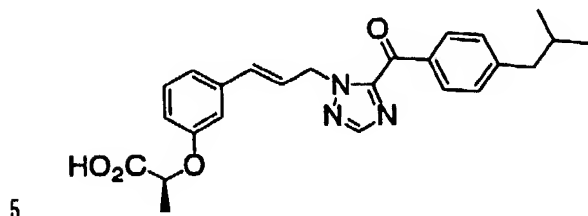
- 10 (1-アリル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル) [4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン (41.8 mg, 0.149 mmol)、(2S)-2-(3-ヨードフェノキシ)プロパン酸 (43.5 mg, 0.149 mmol) を1 mlのDMFに溶かして、酢酸パラジウム (3.3 mg, 0.015 mmol)、炭酸水素ナトリウム (25.0 mg, 0.298 mmol)、トリエチルベンジルアンモニウムクロライド (67.9 mg, 0.298 mmol) をそれぞれ加えて、70℃で8時間攪拌した。
- 15 室温に温度を下げた後、反応溶液に飽和リン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層は、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た (41.0 mg, 62%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.48 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 8.08 (s, 1 H), 7.79 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.23 (dd, 1 H, J = 7.8, 8.1 Hz), 7.03 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 6.93 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.79 (dd, 1 H, J = 2.4, 8.1 Hz), 6.65 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.40 (dt, 1 H, J = 15.8, 6.6 Hz), 5.40 (d, 2 H, J = 6.6 Hz), 4.80 (q, 1 H, J = 6.8 Hz), 1.64 (d, 3 H, J = 6.8 Hz).

実施例 20 と同様に、実施例 21、実施例 22 の化合物を合成した。

### 実施例 21

(2S)-2-(3-((1E)-3-[5-(4-イソブチルベンゾイル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]プロプ-1-エニル)フェノキシ)プロパン酸

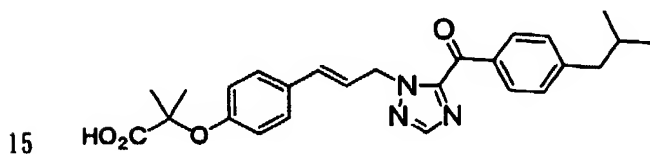


<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.25 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 8.06 (s, 1 H), 7.29 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.21 (dd, 1 H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.01 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 6.91 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.77 (dd, 1 H, J = 2.2, 7.7 Hz), 6.62 (d, 1 H, J = 15.9 Hz), 6.41 (dt, 1 H, J = 15.9, 6.5 Hz), 5.35 (d, 2 H, J = 6.5 Hz), 4.79 (q, 1 H, J = 6.8 Hz), 2.56 (d, 2 H, J = 7.2 Hz), 1.92 (tsept, 1 H, J = 7.2, 6.6 Hz), 1.61 (d, 3 H, J = 6.8 Hz), 0.92 (d, 6 H, J = 6.6 Hz).

10

### 実施例 22

2-(4-((1E)-3-[5-(4-イソブチルベンゾイル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]プロプ-1-エニル)フェノキシ)-2-メチルプロパン酸

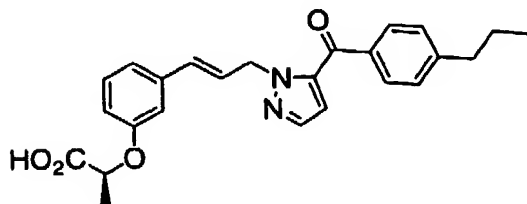


<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.26 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 8.05 (s, 1 H), 7.30 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.29 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 6.87 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 6.64 (d, 1 H, J = 16.0 Hz), 6.35 (dt, 1 H, J = 16.0, 6.6 Hz), 5.34 (d, 2 H, J = 6.6 Hz), 2.56 (d, 2 H, J = 7.2 Hz), 1.92 (tsept, 1 H, J = 7.2, 6.6 Hz), 1.56 (s, 6 H), 0.92 (d, 6 H, J = 6.6 Hz).

20

### 実施例 23

(2S)-2-(3-((1E)-3-[5-(4-プロピルベンゾイル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロプ-1-エニル)フェノキシ)プロパン酸の合成



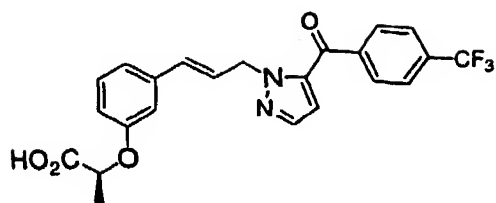
(1-アリル-1H-ピラゾール-5-イル)(4-プロピルフェニル)メタノン(30.2 mg, 0.119 mmol)、(2S)-2-(3-ヨードフェノキシ)プロパン酸(43.5 mg, 0.149 mmol)を1 mlのDMFに溶かして、酢酸パラジウム(2.7 mg, 0.012 mmol)、炭酸水素ナトリウム(20.0 mg, 0.238 mmol)、トリエチルベンジルアンモニウムクロライド(54.2 mg, 0.238 mmol)をそれぞれ加えて、60℃で5時間攪拌した。室温に温度を下げた後、反応溶液に飽和リン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層は、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た(16.4 mg, 33%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.81 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.58 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.29 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.17 (dd, 1 H, J = 7.7, 8.2 Hz), 6.97 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 6.89 (d, 1 H, J = 2.3 Hz), 6.75 (dd, 1 H, J = 2.3, 8.2 Hz), 6.68 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.53 (d, 1 H, J = 15.9 Hz), 6.41 (dt, 1 H, J = 15.9, 6.1 Hz), 5.31 (d, 2 H, J = 6.1 Hz), 4.77 (q, 1 H, J = 6.8 Hz), 2.67 (t, 2 H, J = 7.9 Hz), 1.67 (tt, 2 H, J = 7.4, 7.9 Hz), 1.62 (d, 3 H, J = 6.8 Hz), 0.96 (d, 3 H, J = 7.4 Hz).

実施例23と同様に、実施例24、実施例25の化合物を合成した。

#### 実施例24

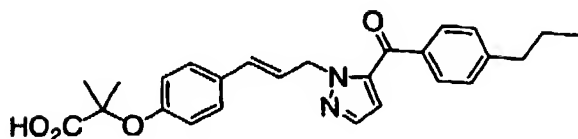
(2S)-2-[3-((1E)-3-[5-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-ピラゾール-1-イル]プロプ-1-エニル)フェノキシ]プロパン酸



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.96 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.76 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.60 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz), 7.19 (dd, 1 H,  $J = 7.7, 8.1$  Hz), 6.99 (d, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 6.91 (d, 1 H,  $J = 2.2$  Hz), 6.76 (dd, 1 H,  $J = 2.2, 8.1$  Hz),  
 5 6.67 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz), 6.55 (d, 1 H,  $J = 15.9$  Hz), 6.40 (dt, 1 H,  $J = 15.9, 6.4$  Hz), 5.35 (d, 2 H,  $J = 6.4$  Hz), 4.78 (q, 1 H,  $J = 6.8$  Hz), 1.63 (d, 3 H,  $J = 6.8$  Hz).

#### 実施例 2 5

2-メチル-2-(4-{(1E)-3-[5-(4-プロピルベンゾイル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパ  
 10 -1-エニル}フェノキシ)プロパン酸

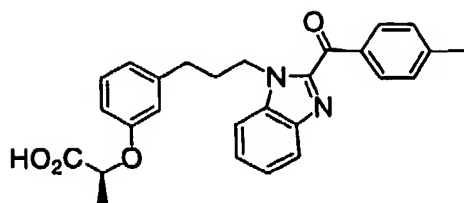


$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.81 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz), 7.59 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz), 7.30 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz), 7.22 (d, 2 H,  $J = 8.7$  Hz), 6.84 (d, 2 H,  $J = 8.7$  Hz), 6.68 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz), 6.55 (d, 1 H,  $J = 15.8$  Hz), 6.32 (dt, 1 H,  $J = 15.8, 6.5$  Hz), 5.32 (d, 2 H,  $J = 6.5$  Hz), 2.67 (t, 2 H,  $J = 7.4$  Hz),  
 15 1.68 (tq, 2 H,  $J = 7.4, 7.3$  Hz), 1.58 (s, 6 H), 0.96 (t, 3 H,  $J = 7.3$  Hz).

#### 実施例 2 6

(2S)-2-(3-{3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]プロピル}  
 20 フェノキシ)プロパン酸の合成





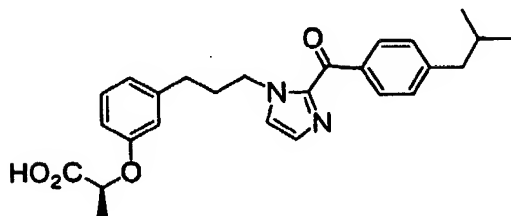
(2S)-2-(3-((1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]プロ  
 5    ロブ-1-エニル)フェノキシ)プロパン酸 (21.2 mg, 48.1 mmol) を4 mlのメタノール  
 に溶かして、2.1 mgの10 %パラジウム-炭素 (50 % wet) を加えて、室温で常圧水  
 素下、3時間攪拌を行った。濾過をして、濾液の溶媒を減圧留去した。残渣をシリカ  
 ゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た (16.8  
 mg, 79 %)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.16 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.87 (d, 1 H, J = 7.6  
 Hz), 7.38 (dd, 1 H, J = 7.1, 7.6 Hz), 7.33 – 7.29 (m, 4 H), 7.18 (dd, 1 H,  
 10    J = 7.7, 8.2 Hz), 6.81 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 6.74 (d, 1 H, J = 2.3 Hz), 6.71  
 (dd, 1 H, J = 2.3, 8.2 Hz), 4.75 (q, 1 H, J = 6.8 Hz), 4.53 (t, 2 H, J = 7.5  
 Hz), 2.71 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 2.44 (s, 3 H), 2.23 (tt, 2 H, J = 7.5, 7.5  
 Hz), 1.60 (d, 3 H, J = 6.8 Hz).

実施例 26 と同様に、実施例 27 から実施例 35 の化合物を合成した。

#### 15    実施例 27

(2S)-2-(3-{3-[2-(4-イソブチルベンゾイル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロピル}フ  
 エノキシ)プロパン酸

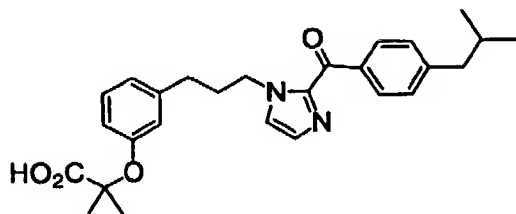


<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.07 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.24 (d, 2 H, J = 8.3  
 20    Hz), 7.20 (d, 1 H, J = 1.0 Hz), 7.18 (dd, 1 H, J = 7.6, 8.1 Hz), 7.05 (d, 1

H,  $J = 1.0$  Hz), 6.80 (d, 1 H,  $J = 7.6$  Hz), 6.73 (dd, 1 H,  $J = 2.0, 8.1$  Hz),  
 6.71 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz), 4.71 (q, 1 H,  $J = 6.8$  Hz), 4.36 (m, 2 H), 2.66 (t,  
 2 H,  $J = 7.5$  Hz), 2.54 (d, 2 H,  $J = 7.2$  Hz), 2.16 (tt, 2 H,  $J = 7.5, 7.5$  Hz),  
 1.91 (tsept, 1 H,  $J = 7.2, 6.6$  Hz), 1.58 (d, 3 H,  $J = 6.8$  Hz), 0.92 (d, 6 H,  
 5  $J = 6.6$  Hz).

## 実施例 28

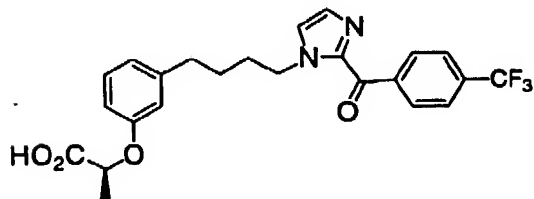
2-(3-(3-[2-(4-イソブチルベンゾイル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロピル)フェノ  
 キシ)-2-メチルプロパン酸



10  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.13 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.25 (d, 2 H,  $J = 8.1$   
 Hz), 7.22 (s, 1 H), 7.18 (dd, 1 H,  $J = 7.1, 7.6$  Hz), 7.11 (s, 1 H), 6.88 (d,  
 1 H,  $J = 7.6$  Hz), 6.78 (s, 1 H), 6.77 (d, 1 H,  $J = 7.1$  Hz), 4.39 (t, 2 H,  $J$   
 = 7.4 Hz), 2.69 (t, 2 H,  $J = 7.4$  Hz), 2.54 (d, 2 H,  $J = 7.2$  Hz), 2.18 (tt,  
 2 H,  $J = 7.4, 7.4$  Hz), 1.91 (tsept, 1 H,  $J = 7.2, 6.6$  Hz), 1.58 (s, 6 H), 0.91  
 15 (d, 6 H,  $J = 6.6$  Hz).

## 実施例 29

(2S)-2-[3-(4-[2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダゾール-1-イル]  
 ブチル)フェノキシ]プロパン酸

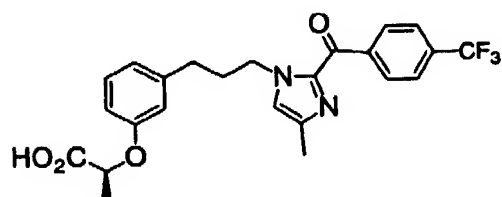


20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.25 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.72 (d, 2 H,  $J = 8.1$

Hz), 7.25 (d, 1 H,  $J = 0.9$  Hz), 7.16 (dd, 1 H,  $J = 7.6, 7.9$  Hz), 7.15 (d, 1 H,  $J = 0.9$  Hz), 6.77 (d, 1 H,  $J = 7.6$  Hz), 6.70 (s, 1 H), 6.69 (d, 1 H,  $J = 7.9$  Hz), 4.72 (q, 1 H,  $J = 6.9$  Hz), 4.44 (t, 2 H,  $J = 7.5$  Hz), 2.62 (t, 2 H,  $J = 7.4$  Hz), 1.88 (tt, 2 H,  $J = 7.4, 7.5$  Hz), 1.85 (tt, 2 H,  $J = 7.4, 7.4$  Hz),  
 5 1.59 (d, 3 H,  $J = 6.9$  Hz).

### 実施例 30

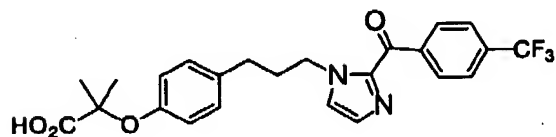
(2S)-2-[3-(3-{4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダゾール-1-イル}プロピル)フェノキシ]プロパン酸



10  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.31 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.73 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.20 (dd, 1 H,  $J = 7.8, 7.9$  Hz), 6.90 (s, 1 H), 6.83 (d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz), 6.75 (s, 1 H), 6.74 (d, 1 H,  $J = 7.9$  Hz), 4.79 (q, 1 H,  $J = 6.8$  Hz), 4.40 (t, 2 H,  $J = 7.4$  Hz), 2.69 (t, 2 H,  $J = 7.5$  Hz), 2.27 (s, 3 H), 2.18 (tt, 2 H,  $J = 7.4, 7.5$  Hz), 1.63 (d, 3 H,  $J = 6.8$  Hz).

### 15 実施例 31

2-メチル-2-[4-(3-{2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダゾール-1-イル}プロピル)フェノキシ]プロパン酸

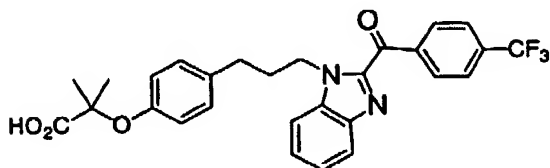


$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.30 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.73 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.25 (d, 1 H,  $J = 0.8$  Hz), 7.16 (d, 1 H,  $J = 0.8$  Hz), 7.09 (d, 2 H,  $J = 8.5$  Hz), 6.86 (d, 2 H,  $J = 8.5$  Hz), 4.48 (t, 2 H,  $J = 7.3$  Hz), 2.68 (t, 2

H,  $J = 7.5$  Hz), 2.19 (tt, 2 H,  $J = 7.3, 7.5$  Hz), 1.56 (s, 6 H).

### 実施例 3 2

2-メチル-2-[4-(3-{2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}プロピル)フェノキシ]プロパン酸



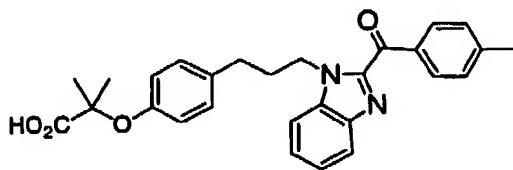
5

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.39 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.91 (d, 1 H,  $J = 8.2$  Hz), 7.79 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.44 (dd, 1 H,  $J = 7.1, 8.2$  Hz), 7.38 (dd, 1 H,  $J = 7.1, 8.2$  Hz), 7.34 (d, 1 H,  $J = 8.2$  Hz), 7.08 (d, 2 H,  $J = 8.5$  Hz), 6.86 (d, 2 H,  $J = 8.5$  Hz), 4.63 (t, 2 H,  $J = 7.5$  Hz), 2.73 (t, 2 H,  $J = 7.6$  Hz), 2.25 (tt, 2 H,  $J = 7.5, 7.6$  Hz), 1.56 (s, 6 H).

10

### 実施例 3 3

2-メチル-2-(4-{3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]プロピル}フェノキシ)プロパン酸



15

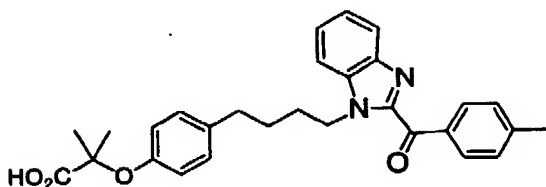
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.17 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz), 7.90 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.42 (dd, 1 H,  $J = 7.1, 8.0$  Hz), 7.37 (dd, 1 H,  $J = 7.1, 8.0$  Hz), 7.34 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.31 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz), 7.01 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz), 6.80 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz), 4.55 (t, 2 H,  $J = 7.5$  Hz), 2.67 (t, 2 H,  $J = 7.6$  Hz), 2.43 (s, 3 H), 2.21 (tt, 2 H,  $J = 7.5, 7.6$  Hz), 1.50 (s, 6 H).

20

### 実施例 3 4

2-メチル-2-(4-{4-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]ブチ

ル(フェノキシ)プロパン酸



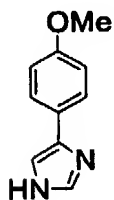
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.17 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz), 7.91 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.46 – 7.34 (m, 2 H), 7.41 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.30 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz), 6.99 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 6.78 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 4.56 (t, 2 H,  $J = 7.1$  Hz), 2.58 (t, 2 H,  $J = 7.5$  Hz), 2.43 (s, 3 H), 1.93 (tt, 2 H,  $J = 7.1$ , 7.2 Hz), 1.67 (tt, 2 H,  $J = 7.2$ , 7.5 Hz), 1.48 (s, 6 H).

#### 参考例 6

(3-メトキシフェニル)[4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタノン  
10 の合成

#### 参考例 6 – 1

#### 4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾールの合成

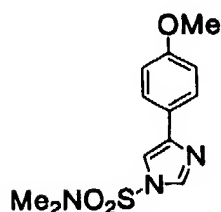


4-メトキシフェナシルブロミド (2.29 g, 10.0 mmol) をホルムアミド (45.0 g, 1.00 mol) に溶かして、170℃で6時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、200 mlのヘキサン-酢酸エチル (5:1) を加えた。懸濁液のまま50℃で2時間攪拌した後、さらに室温で5時間攪拌した。析出した結晶を濾取して、ヘキサンで洗浄することによって、表題化合物を得た (1.52 g, 87 %)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.05 (brs, 1 H), 7.68 (d, 1 H,  $J = 1.1$  Hz), 7.63 (d, 2 H,  $J = 8.9$  Hz), 7.23 (d, 1 H,  $J = 1.1$  Hz), 6.91 (d, 2 H,  $J = 8.9$  Hz), 3.81 (s, 3 H).

## 参考例 6-2

- 5 4-(4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチル-1H-イミダゾール-1-スルホンアミドの合成

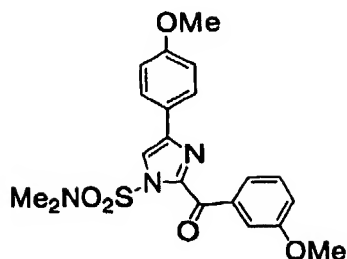


- 4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール (1.02 g, 5.86 mmol) を100 mlのアセトニトリルに溶かして、炭酸カリウム (1.21 g, 8.78 mmol) とジメチルスルファモ  
10 イルクロリド (1.01 g, 7.03 mmol) を順次加えて、70℃で7時間攪拌した。反応溶  
液を室温まで冷却した後、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽  
和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、  
得られた残渣をトルエンで3回共沸することによって、表題化合物を得た (1.60 g,  
97 %)。

- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.95 (d, 1 H,  $J = 1.2$  Hz), 7.72 (d, 2 H,  $J = 8.9$   
15 Hz), 7.40 (d, 1 H,  $J = 1.2$  Hz), 6.95 (d, 2 H,  $J = 8.9$  Hz), 3.84 (s, 3 H), 2.90  
(s, 6 H).

## 参考例 6-3

2-(3-メトキシベンゾイル)-4-(4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチル-1H-イミダゾール-1-スルホンアミドの合成

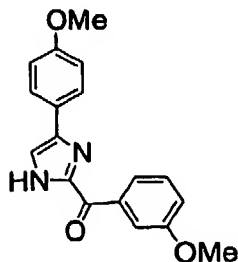


- 4-(4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチル-1H-イミダゾール-1-スルホンアミド(1.60 g, 5.69 mmol) を50 mlのTHFに溶かして、-78℃で攪拌した。この溶液にn-ブチルリチウム(1.58 Mのヘキサン溶液, 4.7 ml, 7.4 mmol)を加えて、-78℃のまま30分間攪拌した。次いで、N,3-ジメトキシ-N-メチルベンズアミドのTHF(5 ml)溶液を加えて、室温へと温度を上げて終夜攪拌した。反応溶液に、2N塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た(1.12 g, 48%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.75 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.73 (s, 1 H), 7.72 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.69 (s, 1 H), 7.40 (dd, 1 H, J = 8.0, 8.2 Hz), 7.18 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 6.94 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 3.87 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.13 (s, 6 H).

#### 15 参考例6-4

(3-メトキシフェニル)[4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタノンの合成



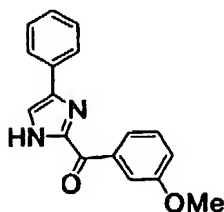
2-(3-メトキシベンゾイル)-4-(4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチル-1H-イミダゾール-1-スルホンアミド (1.12 g, 2.70 mmol) を100 mlのエタノールに懸濁させ、100 mlの4N 希塩酸を加えて、70℃で3時間攪拌した。溶媒をおおよそ減圧留去した後、2N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて溶液のpHをおおよそ4にすると、結晶が析出してきた。結晶を濾取して、水洗することによって、表題化合物を得た(832 mg, quant. )。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.11 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.86 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.51 (dd, 1 H, J = 7.5, 8.2 Hz), 7.26 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 7.01 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 3.86 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H).

参考例 6 と同様にして、参考例 7 から参考例 10 までの化合物を合成した。

#### 参考例 7

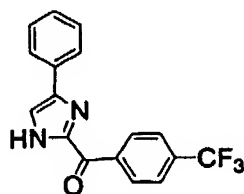
(3-メトキシフェニル) (4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) メタノン



15 LC-MS R.T. 2.37 min., m/z 279 (M+1)

#### 参考例 8

(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) [4-(トリフルオロメチル)フェニル] メタノン

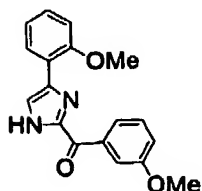


LC-MS R.T. 2.59 min., m/z 317 (M+1)

#### 20 参考例 9



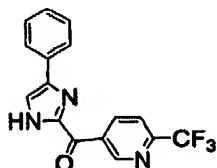
(3-メトキシフェニル) [4-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル] メタノン



LC-MS R.T. 2.42 min., m/z 309 (M+1)

#### 参考例 10

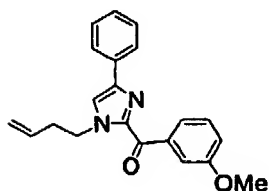
- 5 (4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) [6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] メタノン



LC-MS R.T. 2.45 min., m/z 318 (M+1)

#### 参考例 11

- 10 (1-ブト-3-エン-1-イル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) (3-メトキシフェニル) メタノンの合成



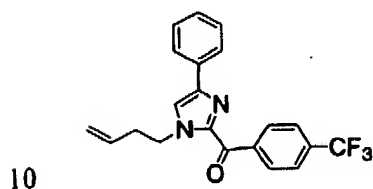
- (3-メトキシフェニル) (4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) メタノン (278 mg, 1.00 mmol) を3 mlのDMFに溶かして、炭酸カリウム (207 mg, 1.50 mmol)、18-クラ  
 15 ウン-6 (26.4 mg, 0.100 mmol)、4-ブromo-1-ブテン (162 mg, 1.20 mmol) をそれぞれ加えて、80℃で5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却して、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をトルエンで共沸することによって、表題化合物を得た (309 mg, 93 %)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.07 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 8.00 (s, 1 H), 7.83 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.44 (s, 1 H), 7.42 (dd, 1 H, J = 7.7, 8.2 Hz), 7.40 (dd, 2 H, J = 7.4, 8.0 Hz), 7.29 (t, 1 H, J = 7.4 Hz), 7.16 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 5.88 - 5.78 (m, 1 H), 5.12 - 5.07 (m, 2 H), 4.55 (t, 2 H, J = 7.1 Hz), 3.90 (s, 3 H), 2.66 (dt, 2 H, J = 7.0, 7.1 Hz).

参考例 1 1 と同様にして、参考例 1 2、1 3 の化合物を合成した。

#### 参考例 1 2

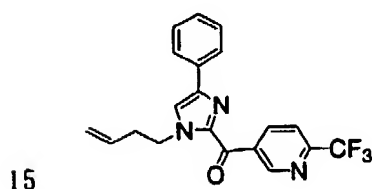
(1-ブト-3-エン-1-イル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) [4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン



LC-MS R.T. 2.82 min., m/z 371 (M+1)

#### 参考例 1 3

(1-ブト-3-エン-1-イル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) [6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メタノン



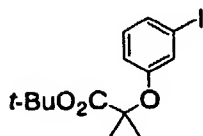
LC-MS R.T. 2.67 min., m/z 372 (M+1)

#### 参考例 1 4

2-[3-(4-ブロモブチル)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸tert-ブチルの合成

#### 参考例 1 4-1

20 2-(3-ヨードフェノキシ)-2-メチルプロパン酸tert-ブチルの合成



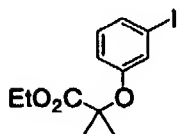
m-ヨードフェノール (22.0 g, 100 mmol) を200 mlのDMFに溶かして、炭酸カリウム (20.7 g, 150 mmol)、2-ブロモイソブチル酸tert-ブチル (26.8 g, 120 mmol)、18-クラウン-6 (2.64 g, 10.0 mmol) を順次加えていった。反応溶液は80℃で  
 5 27時間攪拌した後、室温まで冷却して水を加えて、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た (13.4 g, 37%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.29 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.20 (s, 1 H), 6.95 (dd, 1 H, J = 7.8, 8.3 Hz), 6.81 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 1.56 (s, 6 H), 1.45 (s, 9  
 10 H).

参考例 14-1と同様にして、参考例 14-2を合成した。

#### 参考例 14-2

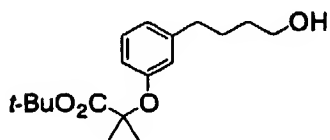
#### 2-(3-ヨードフェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチル



15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.31 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.22 (s, 1 H), 6.95 (dd, 1 H, J = 7.8, 8.3 Hz), 6.79 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 4.24 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 1.59 (s, 6 H), 1.26 (t, 3 H, J = 7.1 Hz).

#### 参考例 14-3

#### 2-[3-(4-ヒドロキシブチル)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸tert-ブチル

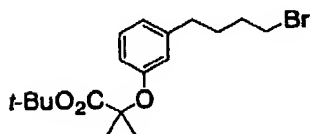


2-(3-ヨードフェノキシ)-2-メチルプロパン酸tert-ブチル (9.00 g, 24.8 mmol) を 180 mlのDMFに溶かして、3-ブテン-1-オール (3.57 g, 49.6 mmol)、酢酸パラジウム (558 mg, 2.48 mmol)、炭酸水素ナトリウム (4.17 g, 49.5 mmol)、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド (11.3 g, 49.5 mmol) を順次加えていった。室温で13時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層はチオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、飽和食塩水で脱水して、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒は減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた濃縮残渣は、50 mlのメタノールに溶かして、240 mgの10%パラジウム-カーボン (50%含水量) を加えて、常圧水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応溶液は、セライトを通して濾過を行い、濾液の溶媒を減圧留去することによって、表題化合物を得た (2.30 g, 32 %)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.12 (dd, 1 H,  $J = 7.6, 8.1$  Hz), 6.79 (d, 1 H,  $J = 7.6$  Hz), 6.70 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 6.66 (dd, 1 H,  $J = 1.8, 8.1$  Hz), 3.64 (t, 2 H,  $J = 6.5$  Hz), 2.58 (t, 2 H,  $J = 7.2$  Hz), 1.66 (tt, 2 H,  $J = 6.4, 6.5$  Hz), 1.59 (tt, 2 H,  $J = 6.4, 7.2$  Hz), 1.56 (s, 6 H), 1.44 (s, 9 H)。

#### 参考例 14-4

2-[3-(4-ブロモブチル)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸tert-ブチル



2-[3-(4-ヒドロキシブチル)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸tert-ブチル (2.26 g, 7.33 mmol) を100 mlのジクロロメタンに溶かして、0℃攪拌しながら、N-ブロモスクシンイミド (1.57 g, 8.80 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.96 g, 7.48 mmol) を加えていった。反応溶液は、室温で2時間攪拌して、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た (2.03 g, 74.6 %)。

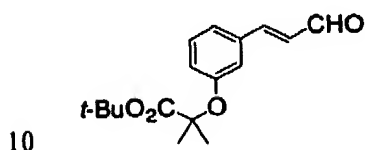
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.13 (dd, 1 H,  $J = 7.7, 8.0$  Hz), 6.78 (d, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 6.69 (s, 1 H), 6.67 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 3.43 (t, 2 H,  $J = 6.7$  Hz), 2.56 (t, 2 H,  $J = 7.5$  Hz), 1.89 (tt, 2 H,  $J = 6.4, 6.7$  Hz), 1.74 (tt, 2 H,  $J = 6.4, 7.5$  Hz), 1.55 (s, 6 H), 1.40 (s, 9 H).

# 5 参考例 1 5

2-[3-(3-ブロモプロピル)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸tert-ブチルの合成

## 参考例 1 5 - 1

2-メチル-2-[3-[(1E)-3-オキソプロプ-1-エン-1-イル]フェノキシ]プロパン酸tert-ブチルの合成

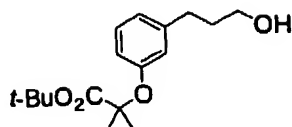


2-(3-ヨードフェノキシ)-2-メチルプロパン酸tert-ブチル (4.69 g, 12.9 mmol) を 30 ml の DMF に溶かして、アクロレイン (純度 90%, 884 mg, 14.2 mmol)、酢酸パラジウム (290 mg, 1.29 mmol)、炭酸水素ナトリウム (2.17 g, 25.8 mmol)、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド (5.88 mg, 25.8 mmol) をそれぞれ加えて、70℃ で 5 時間攪拌した。反応溶液は、室温へ冷却した後、水を加えて反応を終結させ、酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。溶媒は減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、表題化合物を得た (3.53 g, 94 %)。

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9.69 (d, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 7.40 (d, 1 H,  $J = 15.9$  Hz), 7.30 (dd, 1 H,  $J = 7.7, 8.2$  Hz), 7.18 (d, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 7.06 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H,  $J = 8.2$  Hz), 6.66 (dd, 1 H,  $J = 7.7, 15.9$  Hz), 1.59 (s, 6 H), 1.43 (s, 9 H).

## 参考例 1 5 - 2

2-[3-(3-ヒドロキシプロピル)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸tert-ブチルの合成

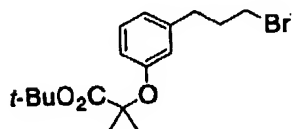


- 2-メチル-2-〔3-〔(1E)-3-オキソプロプ-1-エン-1-イル〕フェノキシ〕プロパン酸tert-ブチル (3.21 g, 11.1 mmol) を200 mlのメタノールに溶かして、0℃で攪拌した。その溶液に水素化ホウ素ナトリウム (836 mg, 22.1 mmol) を少しずつ加えた後、室温で1時間攪拌した。反応溶液に、2N塩化アンモニウム水溶液を少しずつ加えていき、酢酸エチルで抽出した。水洗して、飽和食塩水で脱水した。溶媒を減圧留去することによって得られた残渣を150mlのエタノールに溶かして、300 mgの10%パラジウム-カーボン (50%含水晶) を加え、常圧水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応溶液は、セライトを通して濾過を行い、濾液の溶媒を減圧留去することによって、表題化合物を得た (3.08 g, 99 %)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.13 (dd, 1 H, J = 7.5, 7.7 Hz), 6.81 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 6.72 (s, 1 H), 6.67 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 3.66 (t, 2 H, J = 6.4 Hz), 2.65 (t, 2 H, J = 7.4 Hz), 1.87 (tt, 2 H, J = 6.4, 7.4 Hz), 1.56 (s, 6 H), 1.44 (s, 9 H).

#### 15 参考例 15-3

2-〔3-(3-ブロモプロピル)フェノキシ〕-2-メチルプロパン酸tert-ブチルの合成



- 2-〔3-(3-ヒドロキシプロピル)フェノキシ〕-2-メチルプロパン酸tert-ブチル (1.00 g, 3.40 mmol) を50 mlのジクロロメタンに溶かして、0℃で攪拌した。その溶液に、N-ブロモスクシンイミド (726 mg, 4.08 mmol)、トリフェニルホスフィン (918 mg, 3.50 mmol) を加えていった。反応溶液は、室温で2時間攪拌して、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、

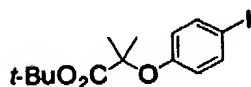
表題化合物を得た (903 mg, 74.3 %)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.36 (d, 1 H, J = 8.7 Hz), 7.26 (s, 1 H), 6.78 (d, 1 H, J = 3.0 Hz), 6.58 (dd, 1 H, J = 3.0, 8.7 Hz), 3.42 (t, 2 H, J = 6.6 Hz), 2.81 (t, 2 H, J = 7.3 Hz), 2.15 (tt, 2 H, J = 6.6, 7.3 Hz), 1.55 (s, 6 H),

5 1.45 (s, 9 H).

#### 参考例 16

##### 2-(4-ヨードフェノキシ)-2-メチルプロパン酸tert-ブチルの合成



4-ヨードフェノール (5.00 g, 22.8 mmol) を100 mlのDMFに溶かして、炭酸カリ  
 10 ウム (4.72 g, 34.2 mmol)、2-プロモイソブチル酸tert-ブチル (6.10 g, 27.3 mmol)  
 )を加えて、80℃で5時間攪拌した。反応溶液は、室温まで冷却して、水を加えて、  
 酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラム  
 クロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た (6.48 g, 79 %)

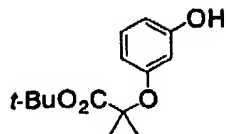
15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.51 (d, 2 H, J = 6.8 Hz), 6.62 (d, 2 H, J = 6.8 Hz), 1.55 (s, 6 H), 1.43 (s, 9 H).

#### 参考例 17

##### 2-[3-(3-ヨードプロポキシ)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸tert-ブチルの合成

##### 参考例 17-1

20 2-(3-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロパン酸tert-ブチルの合成



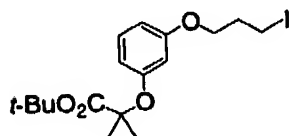
レスルシノール (11.0 g, 100 mmol) を200 mlのDMFに溶かして、炭酸カリウム  
 (20.7 g, 150 mmol)、2-プロモイソブチル酸tert-ブチル (22.3 g, 100 mmol) を加

えて、80℃で7時間攪拌した。反応溶液は、室温まで冷却して水を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た (3.60 g, 14 %)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.06 (dd, 1 H, J = 8.1, 8.3 Hz), 6.44 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 6.42 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 6.38 (s, 1 H), 4.91 (brs, 1 H), 1.56 (s, 6 H), 1.44 (s, 9 H).

#### 参考例 17-2

2-[3-(3-ヨードプロポキシ)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸tert-ブチルの合成

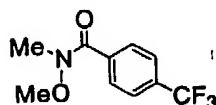


10 2-(3-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロパン酸tert-ブチル (270 mg, 1.07 mmol) を10 mlのDMFに溶かして、炭酸カリウム (222 mg, 1.60 mmol)、1,3-ジヨードプロパン (3.17 g, 10.7 mmol) を加えて、40℃で3時間攪拌した。反応溶液は、室温まで冷却して水を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た (253 mg, 56 %)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.10 (dd, 1 H, J = 7.6, 8.1 Hz), 6.51 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.44 (s, 1 H), 6.42 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 3.98 (t, 2 H, J = 5.8 Hz), 3.35 (t, 2 H, J = 6.7 Hz), 2.25 (tt, 2 H, J = 5.8, 6.7 Hz), 1.57 (s, 6 H), 1.44 (s, 9 H).

#### 20 参考例 18

N-メトキシ-N-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成



4-(トリフルオロメチル)安息香酸 (20.0 g, 105 mmol) を200 mlのDMFに



溶かして、0℃で攪拌しながら、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (12.3 g, 126 mmol)、WSC I 塩酸塩 (24.2 g, 126 mmol)、HOBt (17.1 g, 126 mmol)、トリエチルアミン (11.9 g, 117 mmol) を順次加えていった。2時間室温で攪拌して、水を加えて酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去して、トルエンで共沸

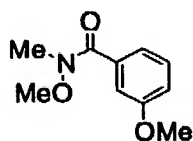
5 することによって、表題化合物を得た (25.3 g, quant.)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.79 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.67 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 3.53 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H)。

参考例 18 と同様にして、参考例 19、20 の化合物を合成した。

#### 参考例 19

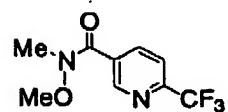
10 N,3-ジメトキシ-N-メチルベンズアミド



LC-MS R.T. 1.83 min., m/z 196 (M+1)

#### 参考例 20

N-メトキシ-N-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド

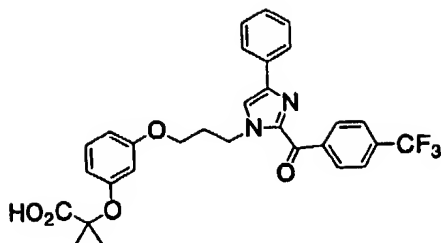


15

LC-MS R.T. 1.91 min., m/z 235 (M+1)

#### 実施例 35

2-メチル-2-[3-(3-{4-フェニル-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダゾール-1-イル}プロポキシ)フェノキシ]プロパン酸の合成

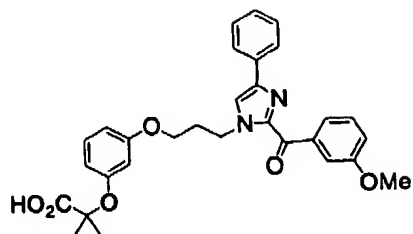


- 2-[3-(3-ヨードプロポキシ)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸tert-ブチル (42.0 mg, 0.100 mmol) を2 mlのDMFに溶かして、炭酸カリウム (20.7 mg, 0.150 mmol)、(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタ
- 5 ノン (31.6 mg, 0.100 mmol) を加えて、40℃で3時間攪拌した。反応溶液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた濃縮残渣を5 mlのクロロホルムに溶かして、2.5 mlのトリフルオロ酢酸を加え、50℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去して、トルエンで共沸することによって、表題化合物を得た (46.3 mg, 84%)。
- 10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.49 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.76 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.74 (d, 2 H, J = 7.0 Hz), 7.46 (s, 1 H), 7.39 (dd, 2 H, J = 7.0, 7.3 Hz), 7.30 (t, 1 H, J = 7.3 Hz), 7.16 (dd, 1 H, J = 8.2, 8.3 Hz), 6.60 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 6.53 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 6.49 (s, 1 H), 4.71 (t, 2 H, J = 6.7 Hz), 3.99 (t, 2 H, J = 5.6 Hz), 2.39 (tt, 2 H, J = 5.6, 6.7 Hz), 1.57 (s,
- 15 6 H).

実施例 35と同様にして、実施例 36から実施例 42までの化合物を合成した。

#### 実施例 36

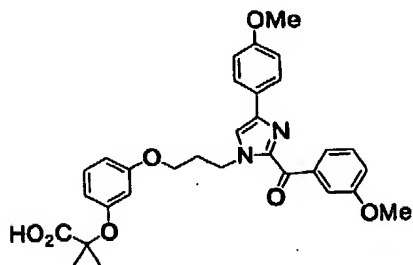
2-[3-{3-[2-(3-メトキシベンゾイル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル]プロポキシ}フェノキシ)-2-メチルプロパン酸



LC-MS R.T. 2.64 min., m/z 515 (M+1)

### 実施例 3 7

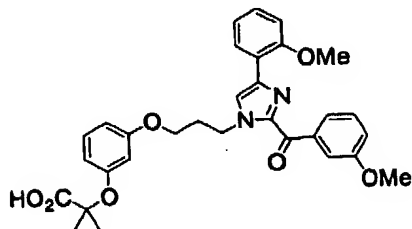
2-(3-{3-[2-(3-methoxybenzoyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl]propoxy}phenyl)-2-methylpropanoic acid



LC-MS R.T. 2.61 min., m/z 545 (M+1)

### 実施例 3 8

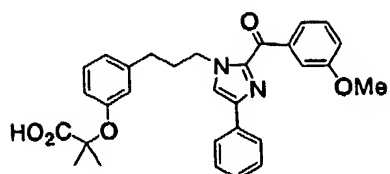
2-(3-{3-[2-(3-methoxybenzoyl)-4-(2-methoxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl]propoxy}phenyl)-2-methylpropanoic acid



LC-MS R.T. 2.64 min., m/z 545 (M+1)

### 実施例 3 9

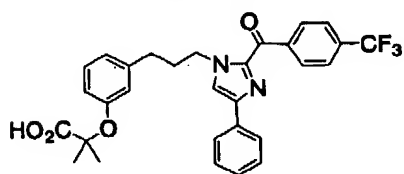
2-(3-{3-[2-(3-methoxybenzoyl)-4-phenyl-1H-imidazol-1-yl]propoxy}phenyl)-2-methylpropanoic acid



LC-MS R.T. 2.63 min., m/z 499 (M+1)

#### 実施例 4 0

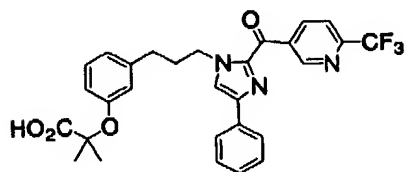
- 2-メチル-2-[3-(3-(4-フェニル-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダ  
5 ザール-1-イル)プロピル)フェノキシ]プロパン酸



LC-MS R.T. 2.78 min., m/z 537 (M+1)

#### 実施例 4 1

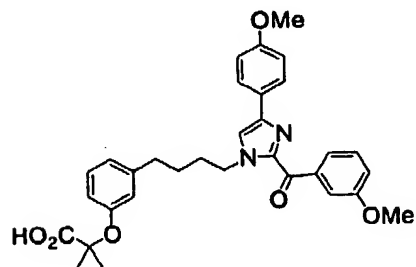
- 2-メチル-2-[3-[3-(4-フェニル-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]カル  
10 ボニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]フェノキシ]プロパン酸



LC-MS R.T. 2.68 min., m/z 538 (M+1)

#### 実施例 4 2

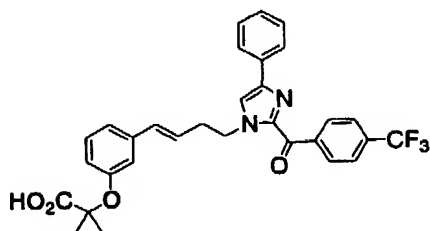
- 2-(3-[4-[2-(3-メトキシベンゾイル)-4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-  
15 イル]ブチル]フェノキシ)-2-メチルプロパン酸



LC-MS R.T. 2.55 min., m/z 543 (M+1)

### 実施例 4 3

2-メチル-2-[3-((1E)-4-(4-フェニル-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダゾール-1-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェノキシ]プロパン酸の合成



(1-ブト-3-エン-1-イル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) [4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン (111 mg, 0.300 mmol) を3 mlのDMFに溶かして、2-(3-ヨードフェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチル、酢酸パラジウム (6.7 mg, 0.030 mmol)、炭酸水素ナトリウム (50.4 mg, 0.600 mmol)、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド (137 mg, 0.600 mmol) をそれぞれ加えて、70℃で8時間攪拌した。反応溶液は室温へ冷却した後、水を加えて反応を終結させ、酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。溶媒は減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた濃縮残渣は、3 mlのエタノールに溶かして、3 mlの2 N水酸化ナトリウム水溶液を加えて、室温で2時間攪拌した。反応溶液は、1 N希塩酸で中和して、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で脱水して、得られた溶液を濃縮することで、表題化合物を得た (84.8 mg, 51 %)。

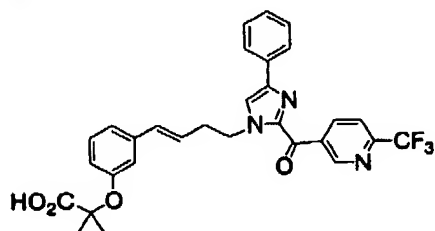
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.44 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.80 (d, 2 H, J = 7.1 Hz), 7.72 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.48 (s, 1 H), 7.40 (dd, 2 H, J = 7.1, 7.3 Hz), 7.31 (t, 1 H, J = 7.3 Hz), 7.13 (dd, 1 H, J = 7.7, 8.0 Hz), 6.95 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 6.84 (s, 1 H), 6.75 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.33 (d, 1 H, J = 15.8 Hz), 6.15 (dt, 1 H, J = 15.8, 7.2 Hz), 4.64 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 2.78 (dt, 2 H, J = 7.2, 7.0 Hz), 1.54 (s, 6 H).

実施例 4 3 と同様にして、実施例 4 4 から実施例 4 6 までの化合物を合成した。

#### 実施例 4 4

2-メチル-2-(3-[(1E)-4-(4-フェニル-2-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]  
カルボニル]-1H-イミダゾール-1-イル)ブト-1-エン-1-イル]フェノキシ)プロパン

5 酸

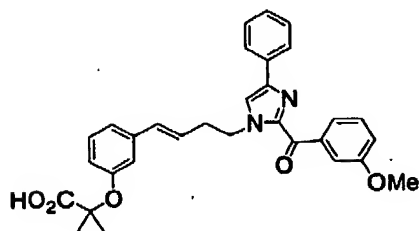


LC-MS R.T. 2.67 min., m/z 550 (M+1)

#### 実施例 4 5

2-(3-[(1E)-4-[2-(3-メトキシベンゾイル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル]ブ

10 ト-1-エン-1-イル]フェノキシ)-2-メチルプロパン酸

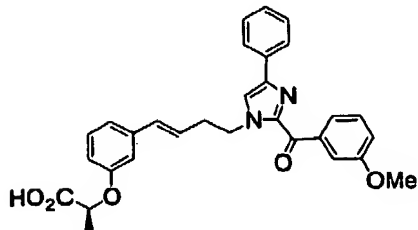


LC-MS R.T. 2.65 min., m/z 511 (M+1)

#### 実施例 4 6

(2S)-2-(3-[(1E)-4-[2-(3-メトキシベンゾイル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イ

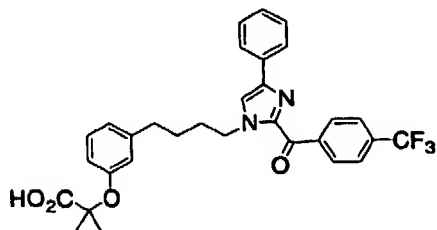
15 ル]ブト-1-エン-1-イル]フェノキシ)プロパン酸



LC-MS R.T. 2.65 min., m/z 497 (M+1)

## 実施例 4 7

2-メチル-2-[3-(4-{4-フェニル-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダゾール-1-イル}ブチル)フェノキシ]プロパン酸の合成



- 5 2-メチル-2-[3-((1E)-4-{4-フェニル-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダゾール-1-イル}ブト-1-エン-1-イル)フェノキシ]プロパン酸 (367 mg, 0.669 mmol) を60 mlのメタノールに溶かして、360 mgの5 %ロジウム-炭素を加えた。反応溶液は、常圧水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。セライトを通して濾過をした後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで
- 10 精製することによって、表題化合物を得た (229 mg, 62 %)。

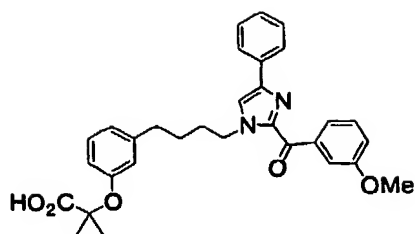
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.50 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.81 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.77 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.45 (s, 1 H), 7.40 (dd, 2 H, J = 7.4, 8.4 Hz), 7.30 (t, 1 H, J = 7.4 Hz), 7.16 (dd, 1 H, J = 7.7, 8.0 Hz), 6.86 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 6.76 (s, 1 H), 6.74 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 4.48 (t, 2 H, J = 7.3 Hz), 2.65 (t, 2 H, J = 7.4 Hz), 1.91 (tt, 2 H, J = 7.3, 7.3 Hz), 1.70 (tt, 2 H, J = 7.3, 7.4 Hz), 1.57 (s, 6 H).

15

実施例 4 7と同様にして、実施例 4 8から実施例 5 3までの化合物を合成した。

## 実施例 4 8

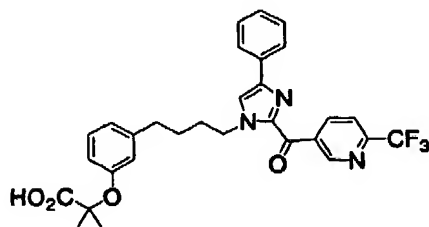
- 2-(3-{4-[2-(3-メトキシベンゾイル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル}フェノキシ)-2-メチルプロパン酸
- 20



LC-MS R.T. 2.68 min., m/z 513 (M+1)

#### 実施例 4 9

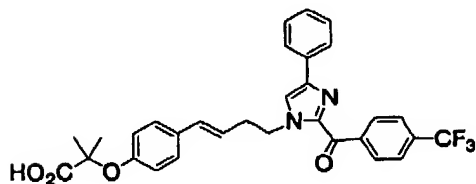
- 2-メチル-2-[3-[4-(4-フェニル-2-([6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]カル  
ボニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]フェノキシ]プロパン酸



LC-MS R.T. 2.73 min., m/z 552 (M+1)

#### 実施例 5 0

- 2-メチル-2-[4-((1E)-4-(4-フェニル-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-  
イミダゾール-1-イル)ブト-1-エン-1-イル)フェノキシ]プロパン酸

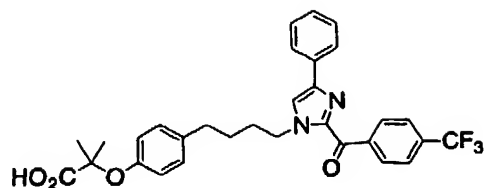


LC-MS R.T. 2.79 min., m/z 549 (M+1)

#### 実施例 5 1

- 2-メチル-2-[4-(4-(4-フェニル-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダ  
ゾール-1-イル)ブチル)フェノキシ]プロパン酸

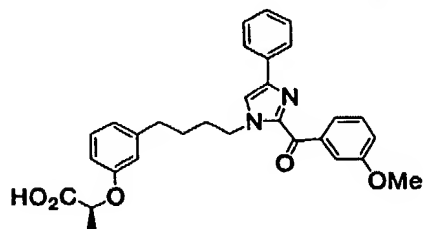




LC-MS R.T. 2.83 min., m/z 551 (M+1)

### 実施例 5 2

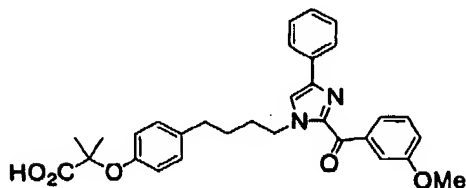
- (2S)-2-(3-{4-[2-(3-メトキシベンゾイル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル}フェノキシ)プロパン酸



LC-MS R.T. 2.63 min., m/z 499 (M+1)

### 実施例 5 3

- 2-(4-{4-[2-(3-メトキシベンゾイル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル}フェノキシ)-2-メチルプロパン酸



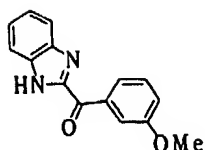
LC-MS R.T. 2.57 min., m/z 513 (M+1)

### 参考例 2 1

- (1-ブト-3-エン-1-イル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)(3-メトキシフェニル)メタノンの合成

#### 参考例 2 1 - 1

1H-ベンズイミダゾール-2-イル(3-メトキシフェニル)メタノンの合成

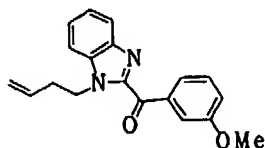


- ベンズイミダゾール (3.54 g, 30.0 mmol) を10 mlのピリジンに溶かして、トリエチルアミン (13.3 g, 132 mmol) を加え、室温で攪拌した。溶液中に、*m*-アニスクロリド (15.3 g, 90.0 mmol) を30分間かけて滴下して、室温で1時間攪拌した。
- 5 さらに、反応温度を50℃まで上げて2時間攪拌した。次に、反応溶液中に4N 水酸化ナトリウム水溶液を150 ml加えて、60℃で3時間攪拌した。反応溶液は室温へと放冷した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、1N 希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去した後、溶媒を減圧留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。さらに、
- 10 酢酸エチルから再結晶することで、表題化合物を得た (4.60 g, 61 %)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz). δ 8.39 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 8.14 (s, 1 H), 7.79 (brd, 2 H), 7.48 (dd, 1 H, J = 8.1, 8.2 Hz), 7.43 - 7.41 (m, 2 H), 7.21 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 3.91 (s, 3 H).

#### 参考例 21-2

- 15 (1-ブト-3-エン-1-イル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) (3-メトキシフェニル) メタノンの合成



- 1H-ベンズイミダゾール-2-イル (3-メトキシフェニル) メタノン (2.52 g, 10.0 mmol) を20 mlのDMFに溶かして、炭酸カリウム (2.07 g, 15.0 mmol)、18-クラウン-6-エーテル (396 mg, 1.50 mmol)、4-ブロモ-1-ブテン (2.03 g, 15.0 mmol) を順次加えていき、80℃で4時間攪拌した。反応溶液は、室温に放冷した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で順次洗浄して、硫酸マグ
- 20

ネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去した後、溶媒を減圧留去した。さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物を得た (3.01 g, 98 %)。

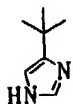
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.93 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.92 - 7.90 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.48 (dd, 1 H, J = 8.1, 8.2 Hz), 7.46 - 7.38 (m, 3 H), 7.18 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 5.82 (ddt, 1 H, J = 5.1, 15.2, 7.1 Hz), 5.02 (d, 1 H, J = 15.2 Hz), 5.01 (d, 1 H, J = 5.1 Hz), 4.67 (t, 2 H, J = 7.4 Hz), 3.89 (s, 3 H), 2.66 (dt, 2 H, J = 7.1, 7.4 Hz).

#### 参考例 2 2

- 10 (1-ブト-3-エン-1-イル-4-tert-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル) (4-メチルフェニル)メタノンの合成

#### 参考例 2 2 - 1

#### 4-tert-ブチル-1H-イミダゾールの合成

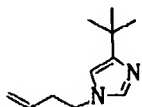


- 15 1-ブロモ-3,3-ジメチル-2-ブタノン (5.00 g, 27.9 mmol) をホルムアミド (37.7 g, 83.7 mmol) に溶かして、160℃で5時間攪拌した。反応液は、室温へ放冷してから水100 mlを加えて、ヘキサン50 mlで水層を洗浄した。得られた水層に2N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、溶液のpHをおよそ10にし、クロロホルムで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。次に、溶媒を減
- 20 圧留去することによって、表題化合物を得た (1.67 g, 48 %)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.56 (d, 1 H, J = 1.1 Hz), 6.77 (d, 1 H, J = 1.1 Hz), 1.31 (s, 9 H).

#### 参考例 2 2 - 2

#### 1-ブト-3-エン-1-イル-4-tert-ブチル-1H-イミダゾールの合成

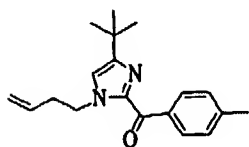


4-tert-ブチル-1H-イミダゾール (992 mg, 8.00 mmol) を10 mlのDMFに溶かして、t-ブトキシカリウム (990 mg, 8.80 mmol) を加えて30分間室温で攪拌した。反応液に、4-プロモ-1-ブテン (1.62 g, 12.0 mmol) を加えて、80℃で2時間攪拌した。反応液は、室温へ放冷して、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。次に、溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た (623 mg, 44 %)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.38 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 5.74 (ddt, 1 H, J = 5.1, 15.2, 7.4 Hz), 5.09 (d, 1 H, J = 15.2 Hz), 5.08 (d, 1 H, J = 5.1 Hz), 3.92 (t, 2 H, J = 7.2 Hz), 2.51 (dt, 2 H, J = 7.4, 7.2 Hz), 1.28 (s, 9 H)。

#### 参考例 22 - 3

(1-ブト-3-エン-1-イル-4-tert-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル) (4-メチルフェニル) メタノンの合成



1-ブト-3-エン-1-イル-4-tert-ブチル-1H-イミダゾール (53.5 mg, 0.300 mmol) を1 mlのピリジンに溶かして、トリエチルアミン (91.1 mg, 0.900 mmol)、4-トルオイルクロリド (139 mg, 0.900 mmol) を順次加えていき、60℃で5時間攪拌した。反応溶液を室温へ放冷した後、5 mlの1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液に10 mlの水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、1N希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。次に、溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表

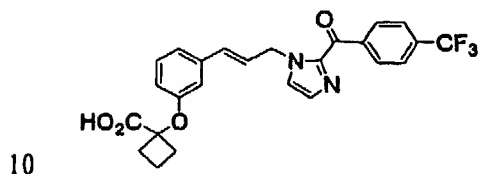
題化合物を得た (29.4 mg, 33 %)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.30 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.27 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 6.86 (s, 1 H), 5.77 (ddt, 1 H, J = 6.2, 17.1, 7.0 Hz), 5.07 (d, 1 H, J = 17.1 Hz), 5.06 (d, 1 H, J = 6.2 Hz), 4.42 (t, 2 H, J = 7.2 Hz), 2.59 (dt, 2 H, J = 7.0, 7.2 Hz), 2.42 (s, 3 H), 1.32 (s, 9 H).

実施例 1 と同様に、実施例 5 4 から実施例 6 3 の化合物を合成した。

#### 実施例 5 4

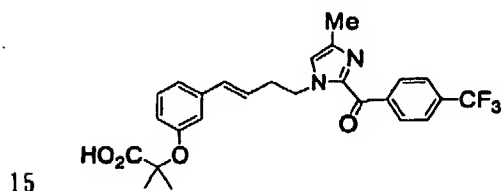
1-[3-((1E)-3-{2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダゾール-1-イル}プロプ-1-エン-1-イル)フェノキシ]シクロブタン酸



LC-MS(Method B) R.T. 4.36 min., m/z 471 (M+1)

#### 実施例 5 5

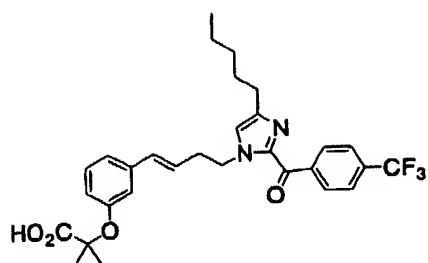
2-メチル-2-[3-((1E)-4-{4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダゾール-1-イル}ブト-1-エン-1-イル)フェノキシ]プロパン酸



LC-MS(Method B) R.T. 4.11 min., m/z 487 (M+1)

#### 実施例 5 6

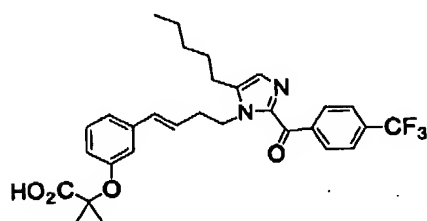
2-メチル-2-[3-((1E)-4-{4-ペンチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダゾール-1-イル}ブト-1-エン-1-イル)フェノキシ]プロパン酸



LC-MS(Method B) R.T. 4.76 min., m/z 543 (M+1)

#### 実施例 5 7

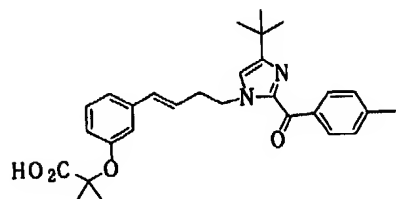
- 2-(3-((1E)-4-[2-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-5-ペンチル-1H-イミダゾール  
5 -1-イル]ブト-1-エン-1-イル}フェノキシ)-2-メチルプロパン酸



LC-MS(Method B) R.T. 4.86 min., m/z 543 (M+1)

#### 実施例 5 8

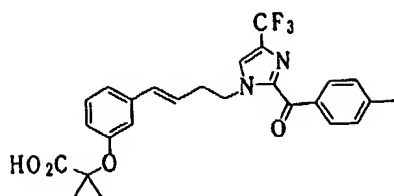
- 2-(3-((1E)-4-[4-tert-ブチル-2-(4-メチルベンゾイル)-1H-イミダゾール-1-イル]  
10 ブト-1-エン-1-イル}フェノキシ)-2-メチルプロパン酸



LC-MS(Method B) R.T. 4.11 min., m/z 475 (M+1)

#### 実施例 5 9

- 2-メチル-2-(3-((1E)-4-[2-(4-メチルベンゾイル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イ  
15 ミダゾール-1-イル]ブト-1-エン-1-イル}フェノキシ)プロパン酸

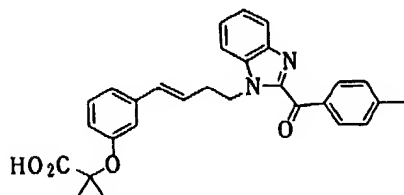


LC-MS (Method B) R.T. 4.57 min., m/z 487 (M+1)

### 実施例 6 0

2-メチル-2-(3-((1E)-4-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]

5 ブト-1-エン-1-イル}フェノキシ)プロパン酸

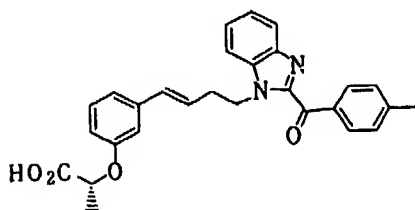


LC-MS (Method B) R.T. 4.43 min., m/z 469 (M+1)

### 実施例 6 1

(2R)-2-(3-((1E)-4-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]ブト

10 -1-エン-1-イル}フェノキシ)プロパン酸

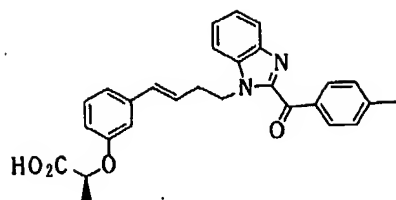


LC-MS (Method B) R.T. 4.32 min., m/z 455 (M+1)

### 実施例 6 2

(2S)-2-(3-((1E)-4-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]ブト

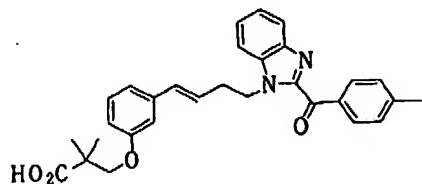
15 -1-エン-1-イル}フェノキシ)プロパン酸



LC-MS (Method B) R.T. 4.30 min., m/z 455 (M+1)

### 実施例 6 3

- 2,2-ジメチル-3-(3-((1E)-4-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ベンズイミダゾール-1-  
5 イル]ブト-1-エン-1-イル}フェノキシ)プロパン酸

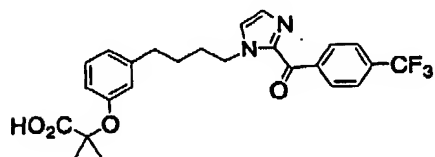


LC-MS (Method B) R.T. 4.86 min., m/z 483 (M+1)

実施例 2 6 と同様にして、実施例 6 4 から実施例 6 9 の化合物を合成した。

### 実施例 6 4

- 10 2-メチル-2-[3-(4-{2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダゾール-1-イ  
ル}ブチル)フェノキシ]プロパン酸

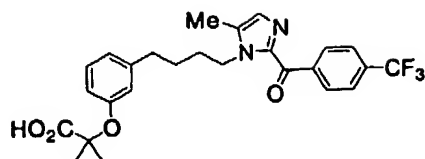


LC-MS (Method B) R.T. 4.38 min., m/z 475 (M+1)

### 実施例 6 5

- 15 2-メチル-2-[3-(4-{5-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダゾ  
ール-1-イル}ブチル)フェノキシ]プロパン酸

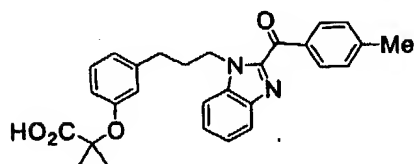




- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.20 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.71 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.16 (dd, 1 H, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.05 (s, 1 H), 6.85 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 6.76 (s, 1 H), 6.75 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 4.37 (t, 2 H, J = 7.1 Hz), 2.66 (t, 2 H, J = 7.2 Hz), 2.29 (s, 3 H), 1.76 (m, 4 H), 1.57 (s, 6 H).

#### 実施例 6 6

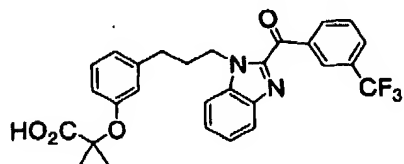
2-メチル-2-(3-{3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]プロピル}フェノキシ)プロパン酸



- 10 LC-MS (Method B) R.T. 4.40 min., m/z 457 (M+1)

#### 実施例 6 7

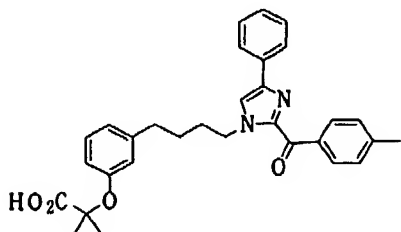
2-メチル-2-[3-(3-{2-[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}プロピル)フェノキシ]プロパン酸



- 15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.52 (s, 1 H), 8.49 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.90 - 7.86 (m, 2 H), 7.65 (dd, 1 H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.46 - 7.37 (m, 4 H), 7.34 (d, 1 H, J = 8.7 Hz), 6.81 (s, 1 H), 6.60 (d, 1 H, J = 8.7 Hz), 4.60 (t, 2 H, J = 7.4 Hz), 2.78 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 2.20 (tt, 2 H, J = 7.4, 7.5 Hz), 1.53 (s, 6 H).

#### 20 実施例 6 8

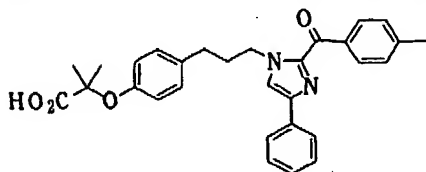
2-メチル-2-(3-{4-[2-(4-メチルベンゾイル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル]  
ブチル}フェノキシ)プロパン酸



LC-MS (Method A) R.T. 4.82 min., m/z 497 (M+1)

#### 5 実施例 69

2-メチル-2-(4-{3-[2-(4-メチルベンゾイル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル]  
プロピル}フェノキシ)プロパン酸

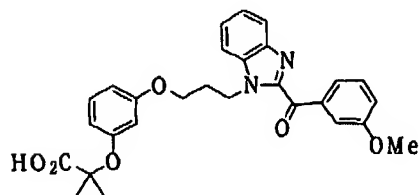


LC-MS (Method A) R.T. 4.74 min., m/z 483 (M+1)

10 実施例 35 と同様にして、実施例 70 の化合物を合成した。

#### 実施例 70

2-(3-{3-[2-(3-メトキシベンゾイル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]プロポキシ}  
フェノキシ)-2-メチルプロパン酸

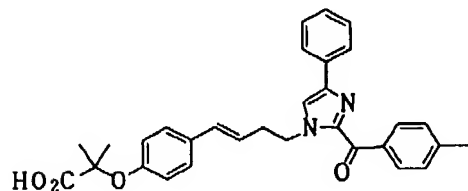


15 LC-MS (Method B) R.T. 4.26 min., m/z 489 (M+1)

実施例 43 と同様にして、実施例 71 から実施例 73 の化合物を合成した。

#### 実施例 71

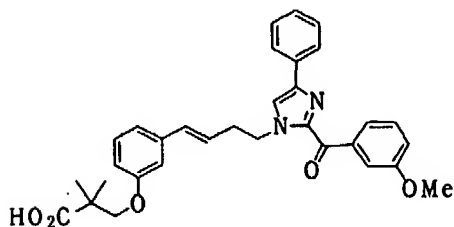
2-メチル-2-(4-((1E)-4-[2-(4-メチルベンゾイル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル]ブト-1-エン-1-イル}フェノキシ)プロパン酸



LC-MS (Method B) R.T. 4.74 min., m/z 495 (M+1)

#### 5 実施例 7 2

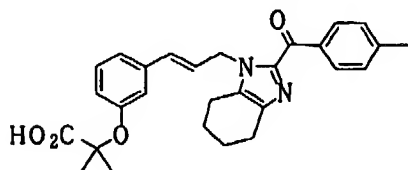
3-(3-((1E)-4-[2-(3-メトキシベンゾイル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル]ブト-1-エン-1-イル}フェノキシ)-2,2-ジメチルプロパン酸



LC-MS (Method B) R.T. 5.03 min., m/z 525 (M+1)

#### 10 実施例 7 3

2-メチル-2-(3-((1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}フェノキシ)プロパン酸



LC-MS (Method B) R.T. 3.72 min., m/z 459 (M+1)

#### 15 実施例 7 4

PPAR $\alpha$ または $\gamma$ アゴニスト活性の評価

<レポータープラスミドの作成>

ヒトPPAR $\alpha$ のリガンド結合領域 (アミノ酸残基 167-468 を含む) をコ

ードする遺伝子断片、またはヒトPPAR $\gamma$ のリガンド結合領域（アミノ酸残基204-505を含む）をコードする遺伝子断片取得を、酵母GAL4蛋白のDNA結合領域を含む発現ベクターpM（クローンテック）のマルチクローニングサイトに挿入し、GAL4蛋白DNA結合領域とヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ リガンド結合領域の融合蛋白を発現するベクタープラスミドを得た。

レポータープラスミドとして、ホタルルシフェラーゼ遺伝子を含むpGL3-basicベクター（プロメガ）にGAL4蛋白応答配列UASとウサギ $\beta$ グロビンプロモーターを挿入したものを用いた。

形質転換効率の補正用に、lacZ遺伝子を含むプラスミドp $\beta$ gal control（クローンテック）を用いた。

〈ルシフェラーゼアッセイ〉

COS-1細胞は、5%活性炭・デキストラン処理ウシ胎児血清（ギブコ）を含むフェノールレッド不含ダルベッコ改変イーグル培地（DMEM）（ギブコ）を用い、5%二酸化炭素存在下、37℃で培養した。COS-1細胞を24ウェルプレートに $5 \times 10^4$ 個/ウェルの密度で播種し、一晚培養した。培地を5%活性炭・デキストラン処理ウシ胎児血清不含培地に交換し、1ウェル当たり、GAL4-PPAR $\alpha$ または $\gamma$ 発現プラスミド5ng、レポータープラスミド50ng、p $\beta$ gal control 350ngのDNAをリポフェクトアミンプラス試薬（ギブコ）を用いてトランスフェクションした。4時間培養後、培地を5%活性炭・デキストラン処理ウシ胎児血清含有培地に交換し、本発明化合物を最終濃度1 $\mu$ Mまたは10 $\mu$ Mとなるように添加した。24時間培養後、ルシフェラーゼアッセイシステム（プロメガ）添付の細胞溶解液を用いて細胞を溶解し、同添付のルシフェラーゼ測定試薬を用いて、ルミノメーターにてルシフェラーゼ活性を測定した。 $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性は、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ酵素測定システム（プロメガ）を用いて測定し、形質転換効率を補正した。

PPAR $\alpha$ または $\gamma$ アゴニスト活性は、対照として溶媒（DMSO）を添加した

ウェルのルシフェラーゼ活性を1とした相対活性で示した。10  $\mu$ MでのPPAR  $\alpha$ アゴニスト活性、PPAR  $\gamma$ アゴニスト活性（表7）を示した。

表7

被検物質 (実施例番号)	PPAR $\alpha$ アゴニスト活性 (10 $\mu$ M)	PPAR $\gamma$ アゴニスト活性 (10 $\mu$ M)
実施例1	8.0	2.1
実施例2	10.2	3.1
実施例10	12.5	2.7
実施例12	3.1	4.3
実施例13	16.7	6.7
実施例14	24.2	7.7
実施例15	19.9	13.9
実施例16	27.0	7.1
実施例21	10.7	5.3
実施例22	20.7	3.6
実施例23	9.8	4.6
実施例25	17.3	5.8
実施例26	8.1	5.1
実施例28	35.7	9.7
実施例32	11.2	3.9
実施例36	13.3	4.9
実施例38	10.1	4.9
実施例40	9.9	2.5
実施例42	8.7	3.0
実施例44	11.0	3.2
実施例47	18.4	5.1
実施例48	8.8	4.4
実施例50	7.0	2.6
実施例52	16.0	4.4
実施例53	11.4	3.6
実施例58	6.7	3.0
実施例59	10.2	3.6
実施例60	8.5	4.0

## 実施例 7 5

## 初代培養肝細胞を用いた糖新生阻害作用の評価

## 〈材料〉

- ラット：wistarラット(雄、7週齢、SPF規格)日本チャールズリバーより購入し、1  
5 週間の検疫の後に使用した。肝細胞調製の前日より一晩絶食した後に実験に使用した。

前還流液：NaCl 8g/L, KCl 0.4g/L,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  0.078g/L,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  0.151g/L, HEPES 2.38g/L, Phenol red 0.006g/L, EGTA 0.19g/L,  $\text{NaHCO}_3$  0.35g/L, Glucose 0.9g/L (pH7.2)を0.22 $\mu\text{m}$ フィルター濾過して使用した。

- 10 コラゲナーゼ溶液：NaCl 8g/L, KCl 0.4g/L,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  0.078g/L,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  0.151g/L,  $\text{CaCl}_2$  0.56g/L, HEPES 2.38g/L, Phenol red 0.006g/L, Collagenase 0.5g/L, Trypsin inhibitor 0.05g/L,  $\text{NaHCO}_3$  0.35g/L (pH7.5)を0.22 $\mu\text{m}$ フィルター濾過して使用した。

- William's E培地(WE培地)：液体培地(500mlボトル)をギブコより購入し、10%FBS  
15 および2mMグルタミンを添加して使用した。

Krebs-Henseleit Solution(KHS)：NaCl 6.92 g/L, KCl 0.354g/L,  $\text{CaCl}_2$  0.258g/L,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.162g/L,  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  0.292g/L,  $\text{NaHCO}_3$  2.1g/L (pH7.5)を0.22 $\mu\text{m}$ フィルター濾過して使用した。

## 〈初代培養肝細胞の調製〉

- 20 一晩絶食処置したラットにネンブタール麻酔を施し、開腹する。門脈にカニユーレを留置したのちに、腹部静脈を切開し、灌流を開始した。前還流液にて3～5分間灌流した後、コラゲナーゼによる灌流を6～10分間行った。肝臓を摘出し、メスにて細切し、WE培地にて懸濁した。懸濁液を細胞濾過器にて濾過し、濾液を600rpm×1分間遠心分離した。上清を除去し、KHSを加えて懸濁し、再度遠心分離した。同様の操  
25 作を再度繰り返し、得られた肝細胞をKHSにて $6 \times 10^5$  cells/mlに希釈し、ゼラチンコートした24ウェルプレートに0.5ml/wellにて播種した。

# 〈肝糖新生阻害作用の測定〉

- 上記で調製した肝細胞に薬剤および基質を添加して全量を1ml/wellとし、37℃/5% CO<sub>2</sub>条件下において3時間培養後の上清を回収した。基質としては乳酸/ピルビン酸 (10mM/1mM)を用いた。回収した上清中のグルコース濃度をムタロターゼ-GOD法にて測定し肝糖新生量を算出した。メトホルミン(10mM)をポジティブコントロールとして使用し、その糖新生抑制率を100%として各薬剤の作用を相対値として算出した。結果を表8に示した。

表 8

被検物質 (実施例番号)	肝糖新生阻害 (10 $\mu$ M)
実施例 2	102.5
実施例 3	54.0
実施例 5	23.7
実施例 10	54.7
実施例 21	81.1
実施例 23	44.3
実施例 26	86.2

## 10 実施例 76

- 実施例に記載の被検物質を0.5% カルボメチルセルロース溶液に溶解または懸濁し、7から8週齢の雄性db/dbマウスに最終投与量として、30 mg/kgとなるよう1日1回2週間強制経口投与した。最終日に、尾静脈より採取した血液に直ちに過塩素酸を添加して除蛋白処置を施した後、グルコースCIIテストワコー（和光純薬工業）を用いて血糖値を測定した。結果を表9に示した。

血糖降下作用は、以下の計算式により導いた。

$$\text{血糖降下作用(\%)} = \frac{\text{Vehicleの血糖値(最終日)} - \text{被検物質投与群の血糖値(最終日)}}{\text{Vehicleの血糖値(最終日)}} \times 100$$

表 9

被験物質（実施例番号）	血糖降下作用（％）
実施例 4 7	2 2.8 %
実施例 4 8	1 1.9 %
実施例 3 2	2 7. 6 %
実施例 6 0	2 3. 6 %
実施例 6 6	5 2. 3 %

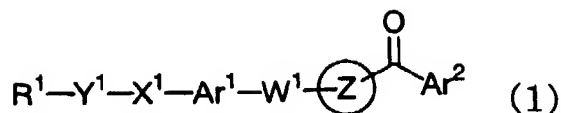
## 産業上の利用可能性

- 5 本発明により、インスリン抵抗性を改善し、より安全に血糖値をコントロールする、糖尿病に対する予防薬または治療薬として有用な、ヘテロアリアル誘導体またはその塩の提供が可能になった。

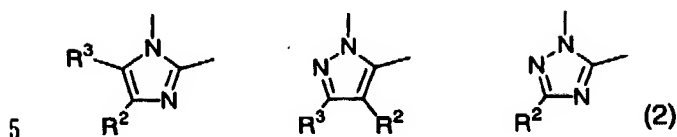


## 特許請求の範囲

## 1. 式(1)



(式中、環Zは式(2)：



( $R^2$ 、 $R^3$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_1$ 。アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、もしくはハロゲン原子を表すか、または、 $R^2$  および $R^3$  は互いに結合して、置換されていてもよい環を形成してもよい) の一つを表し、

10  $Ar^1$  は、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレンを表し、

$Ar^2$  は、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、

15  $W^1$  は、置換されていてもよい $C_1-C_5$  アルキレン、置換されていてもよい $C_2-C_5$  アルケニレン、置換されていてもよい $C_2-C_5$  アルキニレン、または $-Y-W^2-$  (式中、 $Y$  は、酸素原子、硫黄原子、もしくは $NR$ を表し、 $W^2$  は、置換されていてもよい $C_1-C_5$  アルキレン、置換されていてもよい $C_2-C_5$  アルケニレン、もしくは置換されていてもよい $C_2-C_5$  アルキニレンを表し、 $R$  は、水素原子、 $C_1-C_4$  アルキル、または置換されていてもよいアリール $C_1-C_4$  アルキルを表す。) を表し、

20

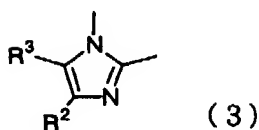
$X^1$  は、単結合、酸素原子、硫黄原子、または



を表し、

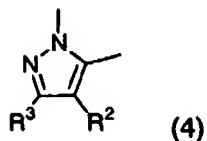
- Y<sup>1</sup> は①C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルキレン、②ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルオキシ、ホルミルアミノ、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルカノイルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルで置換されていてもよいオキシカルボニルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルで置換されていてもよいオキシカルボニルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルで置換されていてもよいカルバモイルオキシ、水酸基、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン原子もしくはシアノから選ばれるいずれかの基で置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルキレン、③C<sub>2</sub> - C<sub>5</sub> アルケニレン、④ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、水酸基、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン原子もしくはシアノから選ばれるいずれかの基で置換されたC<sub>2</sub> - C<sub>5</sub> アルケニレン、⑤C<sub>2</sub> - C<sub>5</sub> アルキニレン、⑥ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、水酸基、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン原子もしくはシアノから選ばれるいずれかの基で置換されたC<sub>2</sub> - C<sub>5</sub> アルキニレン、または⑦ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、もしくはオキソから選ばれるいずれかの基で置換されていてもよい、環状構造を含有するC<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキレンを表し；
- 20 R<sup>1</sup> は、カルボキシル、置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルスルホニルカルバモイル、置換されていてもよいアリールスルホニルカルバモイル、またはテトラゾリルより選択される置換基を表す。) で表される化合物またはその塩。

2. 環Zが式(3)である



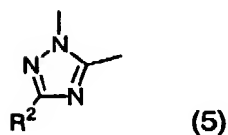
請求項 1 で表される化合物またはその塩。

3. 環 Z が式 (4) である



請求項 1 で表される化合物またはその塩。

5 4. 環 Z が式 (5) である



請求項 1 で表される化合物またはその塩。

5. 環 Z がフェニルイミダゾール、またはベンズイミダゾールである請求項 1 で表される化合物またはその塩。

10 6.  $X^1$  が酸素原子である請求項 1 ～ 5 で表される化合物またはその塩。

7.  $R^1$  がカルボキシルである請求項 1 ～ 6 で表される化合物またはその塩。

8.  $Y^1$  が① $C_1-C_5$  アルキレンまたは、②ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_4$  アルキル、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-C_4$  アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリール $C_1-C_4$  アルキルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_2-C_6$  アルカノイルアミノ、 $C_1-C_4$  アルキルで置換されていてもよいオキシカルボニルオキシ、 $C_1-C_4$  アルキルで置換されていてもよいオキシカルボニルアミノ、 $C_1-C_4$  アルキルで置換されていてもよいカルバモイルオキシ、水酸基、 $C_1-C_4$  アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン原子またはシアノから選ばれるいずれかの基で置換された $C_1-C_5$  アルキレンである請求項 1 ～ 7 で表される化合物またはその塩。

9.  $Y^1$  が  $C_1-C_5$  アルキレン、または  $C_1-C_4$  アルキルで置換された  $C_1-C_5$  アルキレンである請求項 1~7 で表される化合物またはその塩。

10.  $W^1$  が置換されていてもよい  $C_1-C_5$  アルキレンである請求項 1~9 で表される化合物またはその塩。

5 11.  $W^1$  が置換されていてもよい  $C_2-C_5$  アルケニレンである請求項 1~9 で表される化合物またはその塩。

12.  $Ar^1$  が置換されていてもよいフェニレンであり、 $X^1$  の  $Ar^1$  の結合位置が、 $W^1$  の結合位置に対しメタ位またはバラ位である請求項 1-11 のいずれか記載の化合物またはその塩。

10 13.  $Ar^1$  が置換されていてもよいフェニレンであり、 $X^1$  の  $Ar^1$  の結合位置が、 $W^1$  の結合位置に対しメタ位である請求項 1-11 のいずれか記載の化合物またはその塩。

15 14.  $Ar^1$  が置換されていてもよいフェニレンであり、 $X^1$  の  $Ar^1$  の結合位置が、 $W^1$  の結合位置に対しバラ位である請求項 1-11 のいずれか記載の化合物またはその塩。

15.  $W^1$  が、トランス  $C_3-C_4$  アルケニレンであり、 $X^1$  の  $Ar^1$  の結合位置が、 $W^1$  の結合位置に対しメタ位である請求項 1-9, 11, 13 のいずれか記載の化合物またはその塩。

20 16.  $W^1$  が、トランス  $C_3-C_4$  アルケニレンであり、 $X^1$  の  $Ar^1$  の結合位置が、 $W^1$  の結合位置に対しバラ位である請求項 1-9, 11, 14 のいずれか記載の化合物またはその塩。

17.  $W^1$  が、置換されていてもよい  $C_1-C_6$  アルキレンであり、 $X^1$  の  $Ar^1$  の結合位置が、 $W^1$  の結合位置に対しメタ位である請求項 1-10, 13 のいずれか記載の化合物またはその塩。

25 18.  $W^1$  が、置換されていてもよい  $C_1-C_6$  アルキレンであり、 $X^1$  の  $Ar^1$  の結合位置が、 $W^1$  の結合位置に対しバラ位である請求項 1-10, 14 の

いずれか記載の化合物またはその塩。

- 1 9. 2-メチル-2-[4-(3-[2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]プロピル)フェノキシ]プロパン酸、(2S)-2-[3-(3-[4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダゾール-1-イル]プロピル)フェノキシ]プロパン酸、2-メチル-2-[3-(4-[4-フェニル-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル)フェノキシ]プロパン酸、2-(3-[4-[2-(3-メトキシベンゾイル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸、2-メチル-2-(3-[(1E)-4-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]ブト-1-エン-1-イル]フェノキシ)プロパン酸、  
10 または2-メチル-2-(3-[3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]プロピル]フェノキシ)プロパン酸である請求項1記載の化合物またはその塩。

2 0. 請求項1～19記載の化合物のプロドラッグ。

2 1. 請求項1～19記載の化合物およびそのプロドラッグを含有してなる医薬。

- 15 2 2. 請求項1～19記載の化合物およびそのプロドラッグを有効成分とするPPAR $\alpha$ アゴニスト、PPAR $\gamma$ アゴニストまたはPPAR $\alpha/\gamma$ アゴニスト。

- 2 3. 請求項1～19記載の化合物およびそのプロドラッグを有効成分とするPPAR $\gamma$ パーシャルアゴニスト、アンタゴニストまたはPPAR $\alpha/\gamma$ 活性化調節剤（モジュレーター）。  
20

2 4. 請求項1～19記載の化合物およびそのプロドラッグを有効成分とする肝糖新生阻害剤。

2 5. 請求項1～19記載の化合物およびそのプロドラッグを有効成分とする糖尿病治療剤。

- 25 2 6. 請求項1～19記載の化合物およびそのプロドラッグを有効成分とする糖尿病を治療する方法。

27. 請求項1～19記載の化合物およびそのプロドラッグを有効成分とする糖尿病治療剤を調整するための使用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/15197

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D231/12, 233/64, 235/12, 249/08, 401/06, 409/10,  
A61K31/415, 31/4155, 31/4164, 31/4178, 31/4184,  
31/4196, 31/4439, A61P3/10, 5/50, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D231/00-231/56, 233/00-233/64, 235/00-235/32,  
249/00-249/08, 401/00-401/06, 409/00-409/10,  
A61K31/00-31/444, A61P1/00-43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/85851 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 31 October, 2002 (31.10.02), Full text (Family: none)	1-25, 27
Y	WO 01/38325 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 31 May, 2001 (31.05.01), Full text & JP 2001-226350 A & EP 1228067 A1 & NZ 519238 A & AU 200113031 A & NO 200202108 A & BR 200015466 A & CZ 200201604 A3 & KR 2002049044 A & SK 200200643 A3 & HU 200203165 A2 & JP 2003-137865 A & MX 2002004647 A1	1-25, 27

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
25 December, 2003 (25.12.03)

Date of mailing of the international search report  
20 January, 2004 (20.01.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/15197

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/64888 A1 (AVENTIS PHARMACEUTICALS PRODUCTS INC.), 02 November, 2000 (02.11.00), Full text & JP 2002-543073 A & EP 1177187 A1 & US 6635655 B1 & AU 200046895 A & NO 200105075 A & BR 200010605 A & CZ 200103833 A3 & SK 200101553 A3 & CN 1349525 A & HU 200201291 A2 & KR 2002060928 A & ZA 200108798 A & MX 2001010880 A1 & NZ 515086 A	1-25, 27
A	WO 02/10131 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 07 February, 2002 (07.02.02), (Family: none)	1-25, 27
P, A	JP 2003-171275 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 17 June, 2003 (17.06.03), (Family: none)	1-25, 27
P, A	JP 2003-238403 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 27 August, 2003 (27.08.03), (Family: none)	1-25, 27
P, A	JP 2003-292439 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 15 October, 2003 (15.10.03), (Family: none)	1-25, 27
P, X	WO 03/091211 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 06 November, 2003 (06.11.03), Full text (Family: none)	1-25, 27
P, X P, A	WO 03/063861 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 07 August, 2003 (07.08.03), Full text (Family: none)	1-19 20-25, 27



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15197

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 26  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The invention as set forth in claim 26 pertains to a method for treatment of the human body by therapy.  
(Article 17(2)(a)(i) of the PCT; Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT)
2. ☒ Claims Nos.: 1-27  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
(See extra sheet)
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15197

Continuation of Box No. I-2 of continuation of first sheet(1)

The compounds claimed and the active ingredients in the drugs claimed according to claims 1 to 27 involve a variety of compounds in an extremely wide range. It is hence difficult to make a complete search.

On the other hand, the compounds and active ingredients which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and are disclosed in the description in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds claimed and the active ingredients for the drugs claimed according to claims 1 to 27.

Furthermore, the term "prodrug" used in claim 20 and the succeeding claims is unclear as to what chemical structure is implied, even when the statements in the description are investigated. This term hence makes the scope of the compounds claimed and the active ingredients for the drugs claimed according to these claims unclear.

Consequently, claims 1 to 27 and the description do not comply with the given requirements to such a degree that a meaningful international search can be made.

In this international search report, a search with respect to claims 1 to 25 and 27 was hence made for the compounds specified in the description through prior art documents within the range of a reasonable burden.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO3/15197

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D231/12, 233/64, 235/12, 249/08, 401/06, 409/10,  
A61K31/415, 31/4155, 31/4164, 31/4178, 31/4184, 31/4196, 31/4439,  
A61P3/10, 5/50, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D231/00-231/56, 233/00-233/64, 235/00-235/32, 249/00-249/08, 401/00-401/06, 409/00-409/10,  
A61K31/00-31/444, A61P1/00-43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAplus (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 02/85851 A1 (住友製薬株式会社) 2002. 10. 31, 全文参照 (ファミリーなし)	1-25, 27
Y	WO 01/38325 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2001. 05. 31, 全文参照, & JP 2001-226350 A & EP 1228067 A1 & NZ 519238 A & AU 200113031 A & NO 200202108 A & BR 200015466 A & CZ 200201604 A3 & KR 2002049044 A & SK 200200643 A3 & HU 200203165 A2 & JP 2003-137865 A & MX 2002004647 A1	1-25, 27

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 12. 03

国際調査報告の発送日

20. 1. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英 則

4C

9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 00/64888 A1(AVENTIS PHARMACEUTICALS PRODUCTS INC.) 2000. 11. 02, 全文参照, & JP 2002-543073 A & EP 1177187 A1 & US 6635655 B1 & AU 200046895 A & NO 200105075 A & BR 200010605 A & CZ 200103833 A3 & SK 200101553 A3 & CN 1349525 A & HU 200201291 A2 & KR 2002060928 A & ZA 200108798 A & MX 2001010880 A1 & NZ 515086 A	1-25, 27
A	WO 02/10131 A1(住友製薬株式会社) 2002. 02. 07 (ファミリーなし)	1-25, 27
PA	JP 2003-171275 A(住友製薬株式会社) 2003. 06. 17(ファミリーなし)	1-25, 27
PA	JP 2003-238403 A(住友製薬株式会社) 2003. 08. 27(ファミリーなし)	1-25, 27
PA	JP 2003-292439 A(住友製薬株式会社) 2003. 10. 15(ファミリーなし)	1-25, 27
PX	WO 03/091211 A1(住友製薬株式会社) 2003. 11. 06, 全文参照 (ファミリーなし)	1-25, 27
PX PA	WO 03/063861 A1(住友製薬株式会社) 2003. 08. 07, 全文参照 (ファミリーなし)	1-19 20-25, 27

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 26 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲26に係る発明は、治療による人体の処置方法である。  
(PCT 17条(2)(a)(i)、PCT規則39.1(iv))
2. ☒ 請求の範囲 1-27 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
  
(別紙参照のこと。)
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第1欄の2. について

請求の範囲1から27に係る発明の化合物及び薬剤の有効成分は、極めての広範囲で多彩な化合物を包含するものであるため、完全な調査を行うことが困難である。

一方、PCT第6条の意味するところにおいて明細書に裏付けられ、かつ、PCT第5条の意味するところにおいて明細書に開示されているものは、請求の範囲1から27に係る発明の化合物及び薬剤の有効成分の中の僅かな部分に過ぎない。

また、請求の範囲20以降に記載された「プロドラッグ」なる文言は、明細書の記載を検討しても、いかなる化学構造のものを包含するものであるのかが明確であるとはいえないため、これらの請求の範囲に係る発明の化合物及び薬剤の有効成分の範囲が不明確である。

したがって、請求の範囲1から27に及び明細書は、有意義な国際調査をすることができ程度まで所定の要件を満たしていない。

よって、本国際調査報告においては、請求の範囲1から25並びに27に係る発明について、明細書に具体的に記載された化合物に基づき、合理的な負担の範囲内で先行技術文献調査を行った。